

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA



TESIS DOCTORAL

Atención farmacéutica en pacientes oncológicos

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Clara Victoria Rueda de Lecea

DIRECTORES

María Pilar Gómez-Serranillos Cuadrado

Irene Iglesias Peinado

Rafael Lozano Fernández

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA



TESIS DOCTORAL

ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

CLARA VICTORIA RUEDA DE LECEA

Directores

IRENE IGLESIAS PEINADO
MARIA PILAR GÓMEZ-SERRANILLOS CUADRADO
RAFAEL LOZANO FERNÁNDEZ

Madrid, 2021

AGRADECIMIENTOS

A los doctores María Pilar Gómez-Serranillos Cuadrado, Irene Iglesias Peinado y Rafael Lozano Fernández, por aceptar la dirección de esta tesis doctoral, y por prestarme el asesoramiento y la dedicación necesarios para realizarla.

A mis padres, Luis y María Victoria, por ser un ejemplo de constancia y perseverancia, animándome a perseguir mis sueños siempre, y apoyarme incondicionalmente durante todo este tiempo, estando pendientes de mis avances.

A mis hermanas, por confiar en mí siempre y ayudarme en distintos aspectos en la realización de mi proyecto, Belén, por ayudarme en el procesamiento y análisis de datos de las encuestas, Sonsoles por ser la mejor compañera de trabajo y encargarse de la farmacia mientras yo me dedicaba a la realización de la tesis y una mención especial a Victoria, por dedicar tiempo a darme herramientas para escribir la tesis, leyendo todos los borradores hasta el trabajo final.

A mi marido, Manuel, por cuidarme y apoyarme durante este proyecto, animándome a no dejar que me rindiera.

A mi amiga Rocío, por ser la mejor compañera de estudios, y por apoyarme hasta el final.

Al doctor Mario Fernández Román, por su ayuda en el análisis estadístico de los datos de la tesis.

A mi cuñado Tomás por darme las herramientas informáticas necesarias para la darle el formato final a este trabajo.

Al equipo de la oficina de farmacia Almagro 11 su colaboración en la recogida de datos incluidos en este estudio.

A los pacientes del estudio, por confiar en mí y por interesarse siempre en los avances de este trabajo.

ÍNDICE

I.RESUMEN.....	1
II.ABSTRACT.....	7
III. INTRODUCCIÓN.....	13
IV. OBJETIVOS	17
V. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	21
V.1. CONCEPTOS GENERALES DEL CÁNCER.....	23
V.1.1 Biología del cáncer.....	23
V.1.2. Sociología del cáncer	25
V.1.3. Epidemiología	27
V.2. FARMACOLOGÍA DE LA TERAPÉUTICA ANTICANCEROSA.....	33
V.2.1 Quimioterápicos orales.....	33
V.2.1.1 Fármacos que interactúan con el ADN.....	38
V.2.1.1.1 Agentes alquilantes clásicos.....	40
V.2.1.1.2 Nitrosoureas	42
V.2.1.1.3 Tetrazinas.....	43
V.2.1.2 Antimetabolitos	45
V.2.1.2.1 Análogos de purinas	45
V.2.1.2.2 Análogos de pirimidina	45
V.2.1.3 Inhibidores de topoisomerasas	47
V.2.1.4 Inhibidores de cinasas	47
V.2.1.5 Otros antineoplásicos	49
V.2.2 Terapia hormonal	49
V.2.2.1 Antiestrógenos.....	56
V.2.2.2 Inhibidores de aromatasa.....	59
V.2.2.3 Progestágenos.....	61
V.2.2.4 Análogos de LHRH (hormona liberadora de hormona luteinizante).....	61
V.2.2.5 Antiandrógenos.....	64
V.2.3 Terapia de soporte	67

V.2.3.1 Fármacos contra el dolor	68
V.2.3.2 Fármacos antieméticos	77
V.2.3.3 Fármacos anticoagulantes	82
V.2.3.4 Fármacos antidiarreicos	84
V.2.3.5 Fármacos laxantes	85
V.2.3.6 Otros fármacos de soporte	87
V.3 EFECTOS SECUNDARIOS Y SINTOMATOLOGÍA NO DESEADA	87
V.3.1 Complicaciones a nivel oral	87
V.3.1.1 Xerotomía	88
V.3.1.2 Cambios en el gusto	90
V.3.1.3 Mucositis	91
V.3.1.4 Infecciones	94
V.3.1.5 Otras afecciones bucales	95
V.3.2 Alteraciones cutáneas	95
V.3.2.1 Xerosis	96
V.3.2.2 Prurito	98
V.3.2.3 Linfedema	98
V.3.2.4 Hiperpigmentación	99
V.3.2.5 Eritrodisestesia palmoplantar	99
V.3.2.6 Lesiones zona de administración	99
V.3.2.7 Radiodermatitis	100
V.3.2.8 Alteraciones postcirugía	102
V.3.2.9 Toxicidad ungueal	102
V.3.2.10 Alopecia	103
V.3.2.11 Lesiones acneiformes	103
V.3.3 Alteraciones gastrointestinales	103
V.3.3.1 Estreñimiento	103
V.3.3.2 Diarrea	104
V.3.3.3 Anorexia	104

V.3.3.4 Vómitos.....	105
V.3.4 Afecciones oculares	105
V.3.5 Alteraciones que afectan al sistema nervioso.....	106
V.3.6 Dolor	106
V.3.7 Anemia.....	109
V.3.8 Fatiga.....	109
V.3.9 Alteraciones a nivel genito-urológico	111
V.3.9.1 Disfunción sexual.....	111
V.3.9.2 Incontinencia urinaria	112
V.3.10 Alteraciones en la coagulación	113
V.3.11 Alteraciones nerviosas	113
V.3.11.1 Trastornos del sueño	113
V.3.11.2 Ansiedad.....	115
V.3.12 Otros efectos secundarios.....	115
V.3.12.1 Menopausia	115
V.3.12.2 Efectos cardiopulmonares.....	116
V.3.12.3 Alteración de la zona de ostomía	116
V.4 ATENCIÓN FARMACEUTICA	117
VI.MATERIAL Y MÉTODOS	121
VI.1. ENTORNO ASISTENCIAL.....	123
VI.1.1. Área sanitaria	123
VI.1.2. Oficina de Farmacia	124
VI.1.3. Funciones y Estructura de la Oficina de Farmacia.....	124
VI.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO	125
VI.2.1 Criterios de inclusión	125
VI.2.2 Criterios de exclusión	125
VI.2.3 Tamaño muestral	126
VI.2.4 Paciente oncológico y tipos de neoplasias presentes en el estudio.....	126
VI.3. DISEÑO DEL ESTUDIO	128
VI.4. DESARROLLO	128
VI.4.1. Ámbito temporal	128

VI.4.2. Metodología	129
VI.4.3 Recogida de datos y resultados.	131
VI.5. VARIABLES.....	132
VI.6. ASPECTOS ÉTICOS	138
VII.RESULTADOS.....	139
VII.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS	142
VII.1.1. Población de estudio	142
VII.1.2. Antecedentes familiares	142
VII.1.3. Situación laboral y familiar.....	142
VI.2. HÁBITOS DIARIOS	143
VI.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	145
VI.4. TERAPIA FARMACOLÓGICA	146
VI.5. SINTOMATOLOGÍA ASOCIADA A LA ENFERMEDAD	152
VI.6. INTERVENCIÓN FARMACEUTICA.....	158
VI.6.1. Intervención farmacéutica en la adherencia al tratamiento farmacológico	158
VI.6.2. Intervención farmacéutica en la resolución de RNM y PRM	160
VI.6.2.1 Descripción de los Problemas Relacionados con los Medicamentos y los Resultados Negativos Asociados la Medicación relacionados con los antineoplásicos orales y terapia hormonal	163
RMN DE EFECTIVIDAD	164
VI.6.2.2 Descripción de los Problemas Relacionados con los Medicamentos y los Resultados Negativos Asociados a la Medicación relacionados con la terapia de soporte	164
VI.6.3. Intervención en el control de la sintomatología en el paciente oncológico.....	171
VII. DISCUSIÓN.....	175
VIII.CONCLUSIONES	193
IX.ANEXOS.....	197
ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO	199
ANEXO 2 ENCUESTA PACIENTE ONCOLÓGICO.....	201
ANEXO 3. FICHA DE INTERVENCIÓN FARMACEUTICA	203
XI.ANEXO 4.TEST DE MORINSKY-GREEN-LEVINE	204
XI.ANEXO 5. FICHA DE MEDICACIÓN.....	205

XI.ANEXO 6. INFORMACIÓN EN PACIENTES SEGÚN SINTOMATOLOGÍA	206
X.BIBLIOGRAFÍA.....	213

LISTADO DE ABREVIATURAS

OMS: Organización mundial de la salud

5-FU: 5-fluorouracilo

ADN: ácido desoxirribonucleico

ARN: ácido ribonucleico

ASHP: American Society of Hospital Pharmacist (Sociedad americana de farmacia)

BHE: Barrera hematoencefálica

DHT: dihidrotestosterona

EGFR: receptor factor de crecimiento epidérmico

ETE: Enfermedad tromboembólica venosa

FSH: hormona folículo estimulante

HGFR: enzima hipoxantina-guanina-fosforibosiltransferasa

LCR: líquido cefalorraquídeo

LH: hormona luteinizante

LHRH: hormona liberadora de hormona luteinizante

MITC: monometil tiazenoimidazol carboxamida

MITC: monometil tiazenoimidazol carboxamida

PAAM: phenilacetic acid mustard (Mostaza del ácido fenilacético)

SNC: sistema nervioso central

COX: ciclooxigenasa

PCNE: Panel de expertos de la Red Europea de Atención Farmacéutica

PRM: Problemas Relacionados con los Medicamentos

RNM: Reacciones Negativas a la Medicación

SEOM: Sociedad Española de Oncología

SFT: seguimiento farmacoterapéutico

SPFA: Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales

TSH: hormona estimulante de tiroides

VIH: Virus inmunodeficiencia humana

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Incidencia del cáncer en España por edad y sexo en 2020 (excluidos los tumores cutáneos no melanoma) ²	28
Tabla 2: Clasificación antineoplásicos orales según su mecanismo de acción principal	38
Tabla 3. Clasificación fármacos utilizados en terapia hormonal según su mecanismo de acción principal	56
Tabla 4. Tipos de mucositis Sistema de medición OMS	92
Tabla 5. Factores de riesgo de trombosis venosa (New England Journal of Medicine,2004)	113
Tabla 6. Número de habitantes por barrio en el distrito Chamberí	124
Tabla 7. Desarrollo temporal del estudio.....	129
Tabla 8. Tabla de contingencia de pacientes oncológicos antes y después de la intervención	137
Tabla 9.Clasificación de las variables que se han medido en el estudio	142
Tabla 10. Población de estudio según el sexo	142
Tabla 11. Población de estudio según edad	142
Tabla 12.Situación laboral al inicio del estudio.....	143
Tabla 13.Tipos de cáncer en el estudio y pacientes en cada tipo	146
Tabla 14.Número de pacientes según género y grupo terapéutico en tratamiento en terapia hormonal.....	148
Tabla 15.Número de pacientes según género y grupo terapéutico en tratamiento con antineoplásicos orales	149
Tabla 16.Pacientes sometidos con anterioridad a quimioterapia y radioterapia clasificados según el tiempo de finalización del tratamiento.....	150
Tabla 17.Pacientes sometidos actualmente a quimioterapia y radioterapia clasificados según el tiempo de tratamiento recibido	150
Tabla 18.Adherencia al tratamiento al inicio del SFT	158
Tabla 19.Causas del incumplimiento del tratamiento farmacológico al inicio del SFT	159
Tabla 20.Causas del incumplimiento del tratamiento farmacológico al final del SFT.	160
Tabla 21.RNM de seguridad de Capecitabina.....	163
Tabla 22.RNM de seguridad de Tamoxifeno.....	164
Tabla 23.RNM de necesidad de fármacos para terapia de soporte.....	165
Tabla 24.RNM de seguridad de fármacos para terapia de soporte	165
Tabla 25.RNM de efectividad en fármacos de terapia de soporte	166

Tabla 26.Resolución de las intervenciones farmacéuticas sobre los RNM.....	170
Tabla 27.Tabla de contingencia de 124 pacientes oncológicos en los que se valoró la presencia de síntomas graves antes y después de la intervención farmacéutica.....	174

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Número estimado de casos incidentes de cáncer en España por tipo tumoral, 2020. Ambos sexos	29
Figura 2. Número estimado de casos incidentes de cáncer en España por tipo tumoral, 2020. Hombres	30
Figura 3. Número estimado de casos incidentes de cáncer en España por tipo tumoral, 2020. Mujeres	31
Figura 4: Incidencia de cáncer mundial en los distintos países (excluido cáncer de piel no melanoma)	32
Figura 5: Escalera analgésica según la OMS	68
Figura 6. Situación del distrito de Chamberí en el mapa de Madrid capital	123
Figura 7. Resultados de hábitos de vida de los pacientes previos a la intervención farmacéutica	144
Figura 8. Resultados de consumo de tabaco y alcohol	144
Figura 9. Resultados de tipos de tumor en el estudio en ambos sexos	145
Figura 10. Localización de metástasis y número de pacientes que la presentan	146
Figura 11. Tipos de tratamiento en los pacientes del estudio	147
Figura 12. Resultados tipos de tratamiento hormonal en ambos sexos	148
Figura 13. Resultados tipo de tratamiento quimioterápico en ambos sexos.	149
Figura 14. Análisis pacientes sometidos a quimioterapia y radioterapia tanto en la actualidad como anteriormente	150
Figura 15. Resultados de pacientes con los distintos tipos de tratamientos de soporte	151
Figura 16. Resultados de los tipos de analgésicos utilizados por los pacientes del estudio según la escalera analgésica de la OMS	152
Figura 17. Número de pacientes oncológicos que padecen cada síntoma	152
Figura 18. Resultados alteraciones orales y grado de estas.	153
Figura 19. Resultados alteraciones dermatológicas y grado de estas	154
Figura 20. Resultados alteraciones digestivas y grado de estas	154
Figura 21. Alteraciones que afectan a la salud mental y grado de estas	155
Figura 22. Resultados alteraciones urológicas y grado de estas	155
Figura 23. Resultados y grado de alteraciones oculares	156
Figura 24. Resultado pacientes con fatiga e intensidad de esta	156
Figura 25. Evaluación de la intensidad de dolor en los pacientes del estudio	157
Figura 26. Evaluación de la intensidad de otras complicaciones	158

Figura 27. Clasificación de los RNM en la población de estudio.	161
Figura 28. Clasificación de los PRM que tienen como consecuencia RNM de necesidad	161
Figura 29. Clasificación de los PRM que tienen como consecuencia RNM de seguridad	162
Figura 30. Clasificación de los PRM que tienen como consecuencia RNM de efectividad	162
Figura 31. Fármacos implicados en los RNM.....	166
Figura 32. Intervenciones farmacéuticas sobre los resultados negativos derivados de la medicación	171
Figura 33. Pacientes al inicio del estudio	172
Figura 34. Pacientes al final del estudio.....	173

I. RESUMEN

I.RESUMEN

INTRODUCCIÓN

Según la definición oficial del Instituto Nacional del Cáncer, se denomina Cáncer a aquellas enfermedades en las que hay células anormales multiplicándose sin control y con capacidad para invadir tejidos cercanos ¹³.

Según el informe publicado recientemente por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), los datos de incidencia de cáncer en España en 2020 indican la aparición de 277.394 nuevos casos estimándose, para años próximos un incremento de los mismos ².

La terapéutica utilizada en el paciente oncológico es variada y depende de muchos factores, como son del tipo de tumor, estadio en el que se encuentre y las características individuales del paciente.

Además del tratamiento antineoplásico propiamente dicho se administra una terapia de soporte para contrarrestar y prevenir los efectos adversos (antieméticos, corticoides, hierro, heparina, antiálgicos...) ¡Error! Marcador no definido.

Estos pacientes presentan a su vez sintomatología no deseada asociada, debida a los efectos secundarios producido por la terapia oncológica y de soporte o al desarrollo de la propia enfermedad (dolor, alteraciones gastrointestinales, alteraciones cutáneas, anemia, alteraciones orales...).

El Foro de Atención Farmacéutica define el concepto de Atención Farmacéutica como la participación del farmacéutico en la mejora de la calidad de vida del paciente mediante la Dispensación, Indicación Farmacéutica y Seguimiento Farmacoterapéutico, y su implicación en la prevención de enfermedades ¡Error! Marcador no definido.

Los pacientes oncológicos en tratamiento ambulatorio constituyen una población susceptible de beneficiarse de la Atención Farmacéutica. Conseguir un óptimo resultado de la terapia farmacológica y controlar la sintomatología asociada es fundamental para la mejora de la calidad de vida de estos pacientes.

OBJETIVOS

- 1- Estudiar y realizar una revisión bibliográfica del proceso oncológico, tratamiento farmacológico y efectos secundarios que este produce, así como sintomatología asociada a la enfermedad.
- 2- Estudiar las características de cada paciente del estudio para poder intervenir en distintos aspectos encaminados a mejorar su calidad de vida (características sociodemográficas, estilo de vida ...).

- 3- Evaluar la adherencia al tratamiento e intervención en los pacientes no adherentes.
- 4- Detectar y resolver de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM) en la población seleccionada.
- 5- Evaluar el control de la sintomatología de los pacientes mediante distintas acciones (elaboración de protocolos, cambio de hábitos diarios, revisión fármacos...).

MATERIAL Y METODOS

Se ha realizado un estudio cuasi-experimental antes-después, con seguimiento longitudinal, prospectivo y con finalidad analítica sobre los pacientes que presentaban cáncer y con sintomatología al inicio del estudio.

Se recogió la información directa de cada paciente a través de una entrevista, analizando todos los aspectos relacionados con su medicación y sintomatología. Se realizaron intervenciones a distintos niveles siempre que fue necesario. Se valoró la adherencia al tratamiento por el Test Morinsky-Gren-Levine, se realizó la detección y resolución de PRM y RNM y se midió la efectividad de la intervención sobre la sintomatología mediante el test estadístico de McNemar.

RESULTADOS Y DISCUSION

El total de pacientes incluidos en el estudio fueron 124, de la encuesta inicial se obtiene que en estudio participan 59% de mujeres y 41% hombres de los cuales 23% tenían más de 65 años, 52% ente 45 y 65 años, 24% entre 31 y 45 años y 1% entre 18 y 30 años.

En relación con los antecedentes familiares, un 72% de los pacientes que han intervenido en el estudio presentan antecedentes familiares de cáncer.

En cuanto a la situación laboral y familiar en el momento del diagnóstico, un 49% eran trabajadores activos, 27% jubilados, 13% trabajaban en casa y el 11% estaban desempleados, además un 67% de pacientes manifestaron vivir acompañados.

Respecto a los hábitos diarios, un 72% presentaban hábitos de higiene bucal, 40% de higiene corporal, 23% seguía algún tipo de dieta específica, 17% consumía suplementos vitamínicos y un 48% realizaba ejercicio físico.

Se detectó que 52% consumía tabaco y un 61% alcohol regularmente.

En la siguiente etapa se procedió a recopilar la información relativa a las características clínicas y farmacológicas de los pacientes. Tras el análisis de los datos, se pudo

determinar que el tipo de cáncer más frecuente en la población de estudio fueron mama (32%) mama y próstata (25%).

En cuanto a la metástasis, estuvo presente en un 37%, predominando la ósea seguida de la múltiple.

Un 61% de los pacientes seguían una terapia hormonal oral o intramuscular, un 15% tomaban quimioterápicos orales ambos de dispensación en oficina de farmacia y un 23% terapia hospitalaria, acudiendo a la farmacia a retirar la medicación de soporte.

Un 95% de los pacientes del estudio utilizan otros fármacos además de la terapia oncológica, entre los que se encuentran: inmunosupresores, antieméticos, corticoides, analgésicos, antidiarreicos, antiagregantes, antidepresivos, hormonas tiroideas, benzodiacepinas y fármacos para tratar la osteoporosis.

Además, el 80% utilizaba distintos analgésicos en terapia única o combinado con otros analgésicos o fármacos para calmar el dolor de manera continua.

En el estudio presente se detectaron 99 alteraciones orales, 137 alteraciones dermatológicas, 102 alteraciones gastrointestinales, 27 alteraciones de la salud mental, 27 síntomas urológicos, 10 síntomas oculares, 86 con fatiga, 35 con dolor no controlado y 88 síntomas diversos (cambio de peso, sofocos, edema y dificultad para tragar, masticar y respirar).

Una vez llevado a cabo la fase inicial de estudio se procedió a realizar intervención farmacéutica sobre los 124 pacientes seleccionados, las intervenciones se realizaron sobre la adherencia terapéutica, resultados negativos asociados a la medicación y sobre la sintomatología.

La adherencia al tratamiento se midió en 95 pacientes en tratamiento con quimioterápicos orales o terapia hormonal, al inicio del estudio eran 27 pacientes eran no cumplidores, tras la intervención farmacéutica en la que se llevaron a cabo las distintas actuaciones 24 pasaron a ser adherentes, resultando un 97% de pacientes adherentes al final del estudio, la causa principal de la falta de adherencia fue el olvido de alguna toma y todos reconocieron no haber seguido las indicaciones propuestas.

Respecto a la detección y resolución de RNM, resultaron 21 PRM que generaron RNM, de estos 14 fueron resueltos por el farmacéutico directamente y 4 fueron derivados al médico y resueltos, frente a 3 que no se resolvieron, los tipos de RNM fueron 6 de necesidad, 7 de efectividad y 8 de seguridad.

Para la determinación de la eficacia en el control de la sintomatología se procedió a dividir a todos los pacientes incluidos en el estudio (un total de 124) en pacientes graves (uno o más síntomas en grado 2 y 3) y pacientes tes leves (ausencia de síntomas en grado 2 y 3), se realizó al inicio del estudio y al final de este.

Resultaron 90 pacientes con sintomatología grave al inicio del estudio, y tras la intervención farmacéutica llevada a cabo en todos los pacientes del estudio que acudieron a la farmacia con síntomas (un total de 124), 23 pacientes refirieron presentar síntomas graves, posteriormente se realizó el Test de Mc Nemar para comprobar la eficacia del sistema.

La intervención enfocada a controlar la sintomatología resultó significativa estadísticamente.

CONCLUSIONES

- 1- Al inicio del estudio un 27% de pacientes eran no adherentes al tratamiento oncológico siendo las causas del incumplimiento el olvido de alguna toma, no tomar la medicación a las horas adecuadas y dejar de tomar la medicación si se encontraba mal.
- 2- Se detectaron 21 PRM que generaron RNM, de estos, 6 fueron de necesidad y 7 de efectividad producidas por la terapia de soporte, y 8 de seguridad producidas por terapia oncológica y de soporte.
- 3- Al comienzo del estudio un 73% de pacientes presentaban síntomas graves, presentando uno o varios síntomas en grado 2 y 3.
- 4- Tras la intervención farmacéutica un 97% de los pacientes pasaron a ser adherentes, se resolvieron 18 RNM lo que supone un 86% del total.

En cuanto al control de la sintomatología el Test estadístico de McNemar concluyó que la intervención realizada es eficaz y por lo tanto contribuye en la mejora de calidad del paciente.

Del estudio se puede concluir la importancia de la labor de atención farmacéutica en pacientes que sufren proceso oncológico, tanto en el seguimiento de la sintomatología como en la terapia farmacológica potenciando la adherencia al tratamiento y en la detección y resolución de PRM y RNM.

II.ABSTRACT

II.ABSTRACT

INTRODUCTION

According to the official definition of the National Cancer Institute, those diseases in which there are abnormal cells multiplying uncontrollably and with the capacity to invade nearby tissues are called Cancer ¹³.

According to the report recently published by the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM), the data on the incidence of cancer in Spain in 2020 indicate the appearance of 277,394 new cases, estimating an increase of the same for next years ². The therapy used in cancer patients is varied and depends on many factors, such as the type of tumor, its stage, and the individual characteristics of the patient.

In addition to the antineoplastic treatment itself, supportive therapy is administered to counteract and prevent adverse effects (antiemetics, corticosteroids, iron, heparin, pain relievers ...) ¹. These patients also present associated unwanted symptoms, due to the side effects produced by oncological and support therapy or the development of the disease itself (pain, gastrointestinal disorders, skin disorders, anemia, oral disorders, etc.). The Pharmaceutical Care Forum defines the concept of Pharmaceutical Care as the participation of pharmacists in improving the quality of life of the patient through Dispensing, Pharmaceutical Indication and Pharmacotherapeutic Follow-up, and their involvement in disease prevention ². Oncological patients in outpatient treatment constitute a population likely to benefit from Pharmaceutical Care. Achieving an optimal result from pharmacological therapy and controlling the associated symptoms is essential to improve the quality of life of these patients.

OBJECTIVES

- 1- Study and carry out a bibliographic review of the oncological process, drug treatment and secondary effects that it produces, as well as symptoms associated with the disease.
- 2- Study the characteristics of each patient in the study in order to intervene in different aspects aimed at improving their quality of life (sociodemographic characteristics, lifestyle, etc.).

- 3- Evaluate adherence to treatment and intervention in non-adherent patients.
- 4- Detect and solve Drug-Related Problems (DRP) and Negative Results associated with Medication (NRM) in the selected population.
- 5- Evaluate the control of the symptoms of the patients through different actions (elaboration of protocols, change of daily habits, review of drugs, etc.).

MATERIALS AND METHODS

The present research is a quasi-experimental before-after study, with longitudinal, prospective and analytical follow-up on patients with cancer and with symptoms at the beginning of the study.

Direct information from each patient was collected through an interview, analyzing all aspects related to their medication and symptoms. Interventions were carried out at different levels whenever necessary. Adherence to treatment was assessed by the Morinsky-Gren-Levine Test, the detection and resolution of PRM and MRI was performed, and the effectiveness of the intervention on the symptoms was measured using the McNemar statistical test.

RESULTS AND DISCUSSION

The total number of patients included in the study was 124, from the initial survey it is obtained that the study involved 59% women and 41% men, of whom 23% were over 65 years old, 52% between 45 and 65 years old, 24% between 31 and 45 years old and 1% between 18 and 30 years old.

Regarding family history, 72% of the patients who have intervened in the study have a family history of cancer.

With respect to work and family situation at the time of diagnosis, 49% were active workers, 27% retired, 13% worked at home and 11% were unemployed, in addition 67% of patients stated that they were accompanied.

Concerning daily habits, 72% presented oral hygiene habits, 40% body hygiene habits, 23% followed some type of specific diet, 17% consumed vitamin supplements and 48% carried out physical exercise. It was found that 52% used tobacco and 61% alcohol regularly.

In the next stage, information was collected on the clinical and pharmacological characteristics of the patients. After analyzing the data, it was possible to determine that the most frequent type of cancer in the study population was breast (32%), breast and prostate (25%).

Regarding metastasis, it was present in 37%, predominating bone followed by multiple. Sixty-one percent of the patients were on oral or intramuscular hormonal therapy and 15% were taking oral chemotherapy drugs, both dispensed in the pharmacy and 23% hospital therapy, going to the pharmacy to withdraw the support medication.

95% of the patients in the study used other drugs in addition to cancer therapy, among which include: immunosuppressants, antiemetics, corticosteroids, analgesics, antidiarrheals, antiaggregants, antidepressants, thyroid hormones, benzodiazepines and drugs to treat osteoporosis.

In addition, 80% used different analgesics in single therapy or in combination with other analgesics or drugs to relieve pain continuously.

In the present study, 99 oral disorders, 137 dermatological disorders, 102 gastrointestinal disorders, 27 mental health disorders, 33 urological symptoms, 10 ocular symptoms, 86 with fatigue, 86 with uncontrolled pain, and 88 various symptoms (weight change) were detected. , flushing, edema and difficulty swallowing, chewing and breathing).

Once the initial phase of the study had been carried out, a pharmaceutical intervention was carried out on the 124 selected patients, the interventions were carried out on therapeutic adherence, negative results associated with medication and on symptoms.

Adherence to treatment was measured in 95 patients undergoing oral chemotherapy or hormonal therapy, at the beginning of the study there were 27 patients who were non-compliant, after the pharmaceutical intervention in which the different actions were carried out 24 became adherents, resulting in 97% of patients adhered at the end of the study, the main cause of the lack of adherence was the forgetting of some dose and all admitted not having followed the proposed indications.

Regarding the detection and resolution of MRI, there were 21 DRPs that generated MRI, of these 14 were resolved by the pharmacist directly and 4 were

referred to the doctor and resolved, compared to 3 that were not resolved, the types of MRI were of necessity, 7 for effectiveness and 8 for safety.

In order to determine the efficacy in symptom control, all patients included in the study (a total of 124) were divided into severe patients (one or more symptoms in grade 2 and 3) and mild patients (absence of symptoms in grade 2 and 3), was carried out at the beginning of the study and at the end of it. There were 90 patients with severe symptoms at the beginning of the study, and after the pharmaceutical intervention carried out in all the study patients who went to the pharmacy with symptoms (a total of 124), 23 patients reported severe symptoms, later the Mc Nemar test to check the efficiency of the system. The intervention focused on controlling the symptoms was statistically significant.

CONCLUSIONS

- 1- At the beginning of the study, 27% of patients were non-adherent to cancer treatment, the causes of non-compliance being the forgetting of a dose, not taking the medication at the appropriate times and stopping taking the medication if it was unwell.
- 2- 21 DRPs that generated NMR were detected, of these, 6 were necessary and 7 were effective, produced by supportive therapy, and 8 were safety produced by oncological and support therapy.
- 3- At the beginning of the study, 73% of patients had severe symptoms, presenting one or more symptoms in grade 2 and 3.
- 4- After the pharmaceutical intervention, 97% of the patients became adherent, 18 NRM resolved, which represents 86% of the total. Regarding the control of symptoms, the McNemar Statistical Test concluded that the intervention carried out is effective and therefore contributes to improving the quality of the patient.

From the study we can conclude the importance of the work of pharmaceutical care in patients suffering from cancer, both in the follow-up of the symptoms and in the potentiating pharmacological therapy.

III. INTRODUCCIÓN

III.INTRODUCCIÓN

El cáncer constituye uno de los problemas de salud más importantes de la sociedad, que afecta no solo al paciente sino también al entorno social y familiar, además de la sociedad en general ya que supone un elevado gasto en recursos sanitarios necesarios para su asistencia ¹.

Según la Red Española de registros de cáncer, esta enfermedad es la segunda causa de muerte en España en la población en general ². Estas cifras se consideran elevadas, ya que una tercera parte de los casos diagnosticados podrían ser prevenidos por tener su origen en factores exógenos que pueden ser modificados ³, entre ellos destaca el tabaquismo, hábitos alimenticios, hábitos de vida, algunos factores infecciosos y radiaciones ^{4,5,6}.

La terapéutica utilizada en el paciente oncológico es variada y depende de muchos factores, como son del tipo de tumor, estadio en el que se encuentre y las características individuales del paciente.

Los tipos de tratamiento más utilizados son: cirugía, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal y terapias dirigidas.

Además del tratamiento antineoplásico propiamente dicho se administra una terapia de soporte para prevenir y contrarrestar los síntomas asociados que se producen (antieméticos, corticoides, hierro, heparina, antiálgicos...) ⁷.

Asociado a la propia evolución y gravedad de la enfermedad, cabe destacar los numerosos efectos secundarios derivados del tratamiento antineoplásico y de otros tratamientos de soporte que se emplean, entre estos se encuentra la toxicidad que afecta a la cavidad oral, problemas dermatológicos, alteraciones gastrointestinales, afectación ocular, dolor, alteraciones que afectan al sistema nervioso, anemia, fatiga, linfedema y afectación genito-urológicas ^{8,9}.

La atención farmacéutica basada en la definición del foro de atención farmacéutica define la participación del farmacéutico en la mejora de la calidad de vida del paciente mediante la Dispensación, Indicación Farmacéutica y Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT), y su implicación en la prevención de enfermedades ¹⁰.

Es necesario generalizar los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales (SPFA), desarrollando para ello procedimientos de trabajo que mejoran la salud de los ciudadanos y contribuyen a la sostenibilidad del sistema sanitario ¹¹.

Esto va unido al Servicio de Adherencia Terapéutica, servicio profesional en el que el farmacéutico, mediante su intervención, colabora activamente con el paciente para que, de forma voluntaria, siga las recomendaciones del agente sanitario en relación con el adecuado proceso de uso de los medicamentos y productos de salud, con los hábitos

higiénico-dietéticos y/o con el estilo de vida, para conseguir los resultados esperados en la salud del paciente ¹².

El trabajo de la tesis doctoral tiene como objetivo profundizar en el conocimiento del proceso oncológico y evaluar la efectividad de un programa de Atención Farmacéutica desde la farmacia comunitaria, dirigido a optimizar la farmacoterapia y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Para ello se realiza una profunda revisión bibliográfica sobre la enfermedad en la que se incluye una revisión del tratamiento farmacológico de dispensación en la farmacia comunitaria y un análisis tanto de los efectos secundarios derivados del tratamiento como de la sintomatología asociada a la propia enfermedad, incluyendo las características principales de estos, así como el tratamiento y prevención.

En la primera parte del estudio se diseñó una encuesta en la que se recogen sus datos personales (edad, sexo, características de la enfermedad, etc...), los datos relativos a la medicación y la información acerca de la sintomatología, una vez cumplimentada la encuesta se procede a estudiar cada paciente individualmente y se realizan estrategias de intervención farmacéutica en los casos en los que se considera necesario, interviniendo en el control de la sintomatología, mantenimiento de la adherencia al tratamiento y el control de Reacciones Negativas a la Medicación (RNM) y Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM).

La finalidad es tratar de prevenir la aparición, suprimir o mitigar estos síntomas y mejorar así la calidad de vida del paciente y contribuir a disminuir el fracaso terapéutico.

Posteriormente se realiza el estudio de la adherencia al tratamiento, resolución de los resultados negativos relacionados con la medicación y finalmente la valoración de la efectividad de la intervención farmacéutica en el control de la sintomatología.

IV. OBJETIVOS

IV.OBJETIVOS

En este trabajo se lleva a cabo un estudio de Atención Farmacéutica en pacientes oncológicos que acuden a la farmacia comunitaria a retirar la medicación para esta enfermedad.

El objetivo principal es evaluar la efectividad del programa dirigido a mejorar la adherencia al tratamiento, resolución de reacciones negativas asociadas a la medicación y control de la sintomatología.

Para ellos se establecen una serie de objetivos específicos:

- 1- Estudio del proceso oncológico y la terapia farmacológica empleada en su tratamiento, así como la terapia de soporte.
- 2- Estudiar las características sociodemográficas y hábitos diarios en los pacientes del estudio.
- 3- Estudiar la sintomatología derivada del proceso oncológico y el tratamiento farmacológico sobre los pacientes.
- 4- Evaluación de la adherencia al tratamiento farmacológico e intervención en los pacientes no adherentes.
- 5- Detección y resolución de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM) en la población seleccionada.
- 6- Diseño de protocolos de actuación en el control de la sintomatología asociada a la enfermedad y tratamiento para la prevención y resolución de estos y la mejora de la calidad de vida del paciente.
- 7- Intervención en el control de la sintomatología asociada a la enfermedad realizando un seguimiento de la evolución de estos.

V. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

V.REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

V.1. CONCEPTOS GENERALES DEL CÁNCER

V.1.1 Biología del cáncer

Según la definición oficial del Instituto Nacional del Cáncer, se denomina Cáncer a aquellas enfermedades en las que hay células anormales multiplicándose sin control y con capacidad para invadir tejidos cercanos. Las células del cáncer también se pueden diseminar hasta otras partes del cuerpo a través del torrente sanguíneo o sistema linfático ¹³.

Los tumores malignos pueden aparecer en cualquier parte de nuestro organismo mientras que las neoplasias no se originan en todas las células, sino en las denominadas Cancer Stem Cells (CSCs) o células madre tumorales con capacidad para dividirse autónomamente escapando de los mecanismos de control de división celular y mecanismos de muerte celular programada, además pueden invadir los vasos sanguíneos y linfáticos y extenderse a otros órganos, produciendo metástasis ¹⁴.

El proceso de proliferación y maduración de estas células no es homogéneo, lo que produce distintos subclones celulares en un mismo tumor y da lugar a distintos comportamientos de este y de la respuesta ante fármacos ¹⁵.

No todos los tumores son malignos, existen algunos que tienen menor capacidad de multiplicación y no se diseminan ni infiltran en tejidos vecinos. A estos se les considera benignos, no obstante, serán letales si aparecen en zonas vitales como el sistema nervioso central o aurículas del corazón y en el caso de que aparezcan en células que produzcan alguna sustancia fuertemente activa como es la insulina. También hay que tener en cuenta que no todos los cánceres forman tumores, como es el caso de los de origen sanguíneo.

Las células cancerosas presentan características determinadas entre las que están principalmente la elevada velocidad de crecimiento, lo que va a hacer que la tasa de proliferación sea muy superior a la de destrucción; a esto se le suma el descontrol proliferativo, ya que carecen de mecanismos de autorregulación de la proliferación, y alteración de los mecanismos de apoptosis lo que impide los procesos de muerte celular programada, incluyendo el de las células defectuosas, y capacidad para invadir a otros tejidos diferentes así como de multiplicarse dentro de otros tejidos. Además, cabe destacar la alta capacidad glucolítica que hace que consuman mucha glucosa, y la expresión de antígenos específicos distintos a los de las células normales.

No todas las células que componen un tumor son iguales ni tienen la misma importancia patológica. Existen tres tipos de células tumorales desde el punto de vista cinético: las células de división permanente, que constituyen el principal punto de actuación de los fármacos antineoplásicos de carácter inespecífico; las células en fase de reposo (G0), que son el principal objetivo de la quimioterapia actual ya que son poco sensibles a agentes antineoplásicos convencionales; y por último, las células sin capacidad proliferativa, estas últimas se pueden eliminar fácilmente con cirugía por lo que serían de gravedad únicamente en casos de compresión de algún órgano vital.

Las fases o estadios de un tumor tienen distinta progresión según el balance con la resistencia del huésped. Se pueden clasificar de distintas formas, una de las más comunes es de la siguiente forma ¹⁶:

- 1- La displasia, es una anomalía morfológica en células de funcionamiento normal en las cuales se produce una transformación en su regulación genética sin que haya cambios proliferativos.
- 2- El carcinoma in situ, también denominado estadio 0, son anomalías morfológicas proliferativas que no atraviesan la membrana basal que las recubren y mantienen el tejido de origen.
- 3- Estadio 1 del cáncer, en este caso está localizado, se produce invasión y alteración de los tejidos próximos sin diseminación a otras partes del cuerpo ni ganglios linfáticos.
- 4- Estadios 2 y 3, cáncer o tumores grandes que invaden tejidos adyacentes y pueden diseminarse a los ganglios linfáticos sin invadir otras partes del cuerpo.
- 5- Estadio 4, también denominado cáncer avanzado o metastásico, las células tumorales alcanzan el torrente sanguíneo o sistema linfático lo que favorece la diseminación a otras partes y órganos del cuerpo.

El sistema más utilizado a nivel mundial para describir el proceso tumoral y su diseminación en el cuerpo del paciente de forma detallada es la clasificación TNM, en la cual T indica el tamaño del tumor, la diseminación del cáncer al tejido cercano y es equiparable a los estadios descritos anteriormente, se numeran del 0 al 4; N indica la afectación de nódulos linfáticos regionales, se numeran del 0 al 3, en ambos de no poder incluirse en ningún grupo se pondrá una X; por último M, se refiere a la presencia de metástasis o diseminación del cáncer a otras partes del cuerpo (1) o no (0) ¹⁷.

PROCESO DE MALIGNIFICACIÓN

El ciclo celular consta de cinco fases, la fase G1 en la cual se sintetiza el ARN y proteínas; la fase S en la cual se produce la duplicación del ADN previo a la división

celular; la fase G2 o intervalo premitótico, la célula se prepara para la división, se organiza el ADN; fase M o mitosis, la célula se divide y forma dos células hijas con igual material genómico, tras esta fase las células pueden pasar a G1, o entrar en la fase de reposo o G0, con mínima actividad metabólica.

El paso de una fase a otra viene regulado por señales estimuladoras CDK (quinasas dependientes de ciclinas) y por inhibidores del ciclo celular, que activan cuando es necesario los sistemas de reparación o muerte celular programada (p15, p16, p27 y p53).

Los genes responsables de la codificación de proteínas involucradas en la regulación del crecimiento celular, la apoptosis o ambos, con capacidad de afectar a la estabilidad del genoma se denominan oncogenes. Los oncogenes son un producto derivado de genes no alterados denominados protooncogenes, el paso de uno a otro está regulado por genes supresores tumorales, comentados anteriormente, entre los cuales tiene elevada importancia el gen p53, el cual se considera de especial relevancia, además, en las terapias del cáncer ¹⁸.

Los oncogenes al descomponerse dan un producto muy variado: factores de transcripción, remodeladores de la cromatina, factores de crecimiento, receptores de crecimiento y reguladores de la apoptosis, todos estos participan en mecanismos que inducen, inhiben o regulan el desarrollo del tumor.

Además de estos mecanismos existen otros que participan en la génesis tumoral o en su diseminación, como son los micro-ARN que regulan, generalmente por inhibición, la expresión de numerosos genes que se relacionan tanto con el grado de agresividad de una neoplasia como con el pronóstico de ésta.

Es importante destacar también la angiogénesis, proceso por el cual se desarrollan vasos sanguíneos nuevos a partir de los ya existentes; a través de este proceso todas las células del cuerpo humano, incluidas las tumorales reciben el oxígeno y nutrientes necesarios para vivir.

Este proceso presenta una importante diana terapéutica en el tratamiento oncológico.

V.1.2. Sociología del cáncer

El cáncer se puede asociar a diversos factores y circunstancias; entre ellos existen algunos que pueden ser evitados, sin embargo, otros son imposibles de controlar, tal como se detalla a continuación.

Existen dos tipos básicos de agentes cancerígenos: por un lado, los que afectan a genes controladores de la proliferación y migración celular; por otro, los que potencian el crecimiento de células tumorales o sus precursoras.

Dentro de los factores inevitables que contribuyen a desarrollar un proceso cancerígeno se encuentran:

- 1- Los factores hereditarios, son un aspecto de importante relevancia, entre un 5-10% de los casos son debidos a susceptibilidad genética, lo que es importante a la hora de la prevención de nuevos casos.
- 2- Las particularidades étnicas, según la raza hay tipos de cáncer más frecuentes en unas zonas del mundo y no en otras, y no sólo el tipo si no la evolución y agresividad que presenta.
- 3- El sexo, está directamente relacionado con algunos hábitos de vida, así como los factores reproductivos y ginecológicos, lo que hace que la prevalencia del tipo de cáncer sea mayor en un sexo u otro dependiendo del tipo.
- 4- El aumento de la esperanza de vida, asociado al envejecimiento que supone un proceso fisiológico implicado en el desarrollo de agente carcinógenos.

Con respecto a los factores que se clasifican como evitables se consideran mucho más relevantes que los anteriores ya que pueden ser modificados total o parcialmente, lo cual hace que disminuya tanto la incidencia de nuevos casos como el grado de los que se produzcan. Entre ellos se encuentran ^{5,6}:

- El tabaquismo, alrededor de un 30% de muertes por cáncer se asocia al consumo de tabaco. El consumo de éste además del cáncer de pulmón está asociado al aumento de neoplasias de orofaringe, laringe, esófago, estómago, riñón, páncreas, vejiga e hígado, así como diversas leucemias.
- Los hábitos alimenticios también constituyen un porcentaje importante de riesgo, alrededor de otro 30% de muertes son debidas a hábitos alimenticios, además estos hábitos también deben ser cuidados durante el proceso oncológico ya que pueden ser beneficiosos para la recuperación.
- Los agentes infecciosos también son causantes de cáncer y afectan más a un tipo de cáncer u otro según el agente implicado. Ejemplos comunes son el *Helicobacter pylori* implicado en el cáncer de estómago y linfoma gástrico ^{19,20}, el papiloma virus en cáncer de cuello uterino ^{21,22}, el virus Epstein-Barr ²³ en linfomas de varios tipos y en carcinoma nasofaríngeo y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ²⁴.

- Existen otros hábitos de vida como el ejercicio físico, la ocupación laboral, hábitos sexuales y el nivel socioeconómico que también afectan tanto al desarrollo como al progreso de la enfermedad.
- Las radiaciones y campos electromagnéticos son responsables de un 2% de casos de cáncer, en concreto la radiación solar se relaciona directamente con la aparición de melanomas cutáneos, la radiación ionizante con el cáncer de mama, tiroides, pulmón y leucemia mieloide.

Por último, cabe destacar la asociación de determinados cánceres a la terapia farmacológica, como es el uso de agentes antineoplásicos utilizados a dosis elevadas y periodos prolongados, asociaciones de estos con radioterapia, más adelante en la terapéutica anticancerosa se describen con detalle. Asimismo, también puede asociarse la administración prolongada de hormonas sexuales a diversos tipos de cáncer como es el caso de estrógenos a cáncer de mama y endometrio, los andrógenos a cáncer de hígado y anticonceptivos a cáncer de mama.

V.1.3. Epidemiología

El cáncer constituye uno de los problemas de salud más significativos de la sociedad, ya que supone un gasto en recursos sanitarios necesarios para su asistencia, entre otros.

Las cifras del cáncer en España son editadas por la Sociedad Española de Oncología (SEOM) todos los años con motivo del día mundial del cáncer, en ellas se recogen los últimos datos analizados sobre incidencia, mortalidad, prevalencia y supervivencia del cáncer en España.

Según este informe los datos de incidencia del cáncer en España en 2020 indican la aparición de 277.394 nuevos casos, un número muy similar a 2019 y estimándose un incremento de los mismos².

Además, si se analizan los datos de incidencia de nuevos casos entre 2018 y 2025 se observa una subida de nuevos casos, que será mayor en hombres que en mujeres, como también lo es la incidencia actual²⁵.

Año	Estimación nuevos casos de cáncer en España	Hombre	Mujer	Ambos sexos
2020	Todas las edades	160.198	117.196	277.394
	< 65	53.404	54.642	108.046
	≥ 65	106.794	62.554	169.348

Tabla 1. Incidencia del cáncer en España por edad y sexo en 2020 (excluidos los tumores cutáneos no melanoma) ²

Tal y como se contempla en la tabla 1, se observa la mayor prevalencia de esta enfermedad en hombres que en mujeres la cual se mantiene en las previsiones estadísticas futuras, como ya se ha comentado previamente.

Por otro lado, cabe destacar la variación en la prevalencia de los distintos tipos de cáncer en función del sexo. Como se contempla en las siguientes figuras ²⁶:

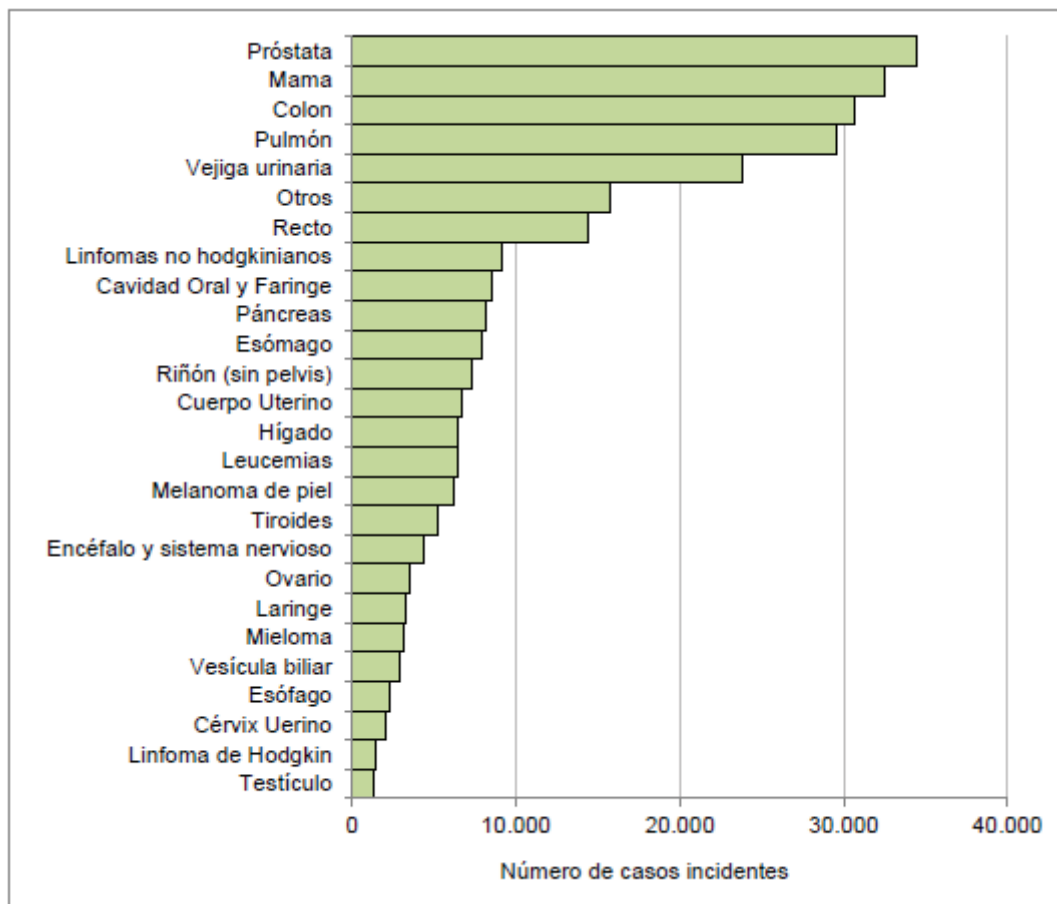
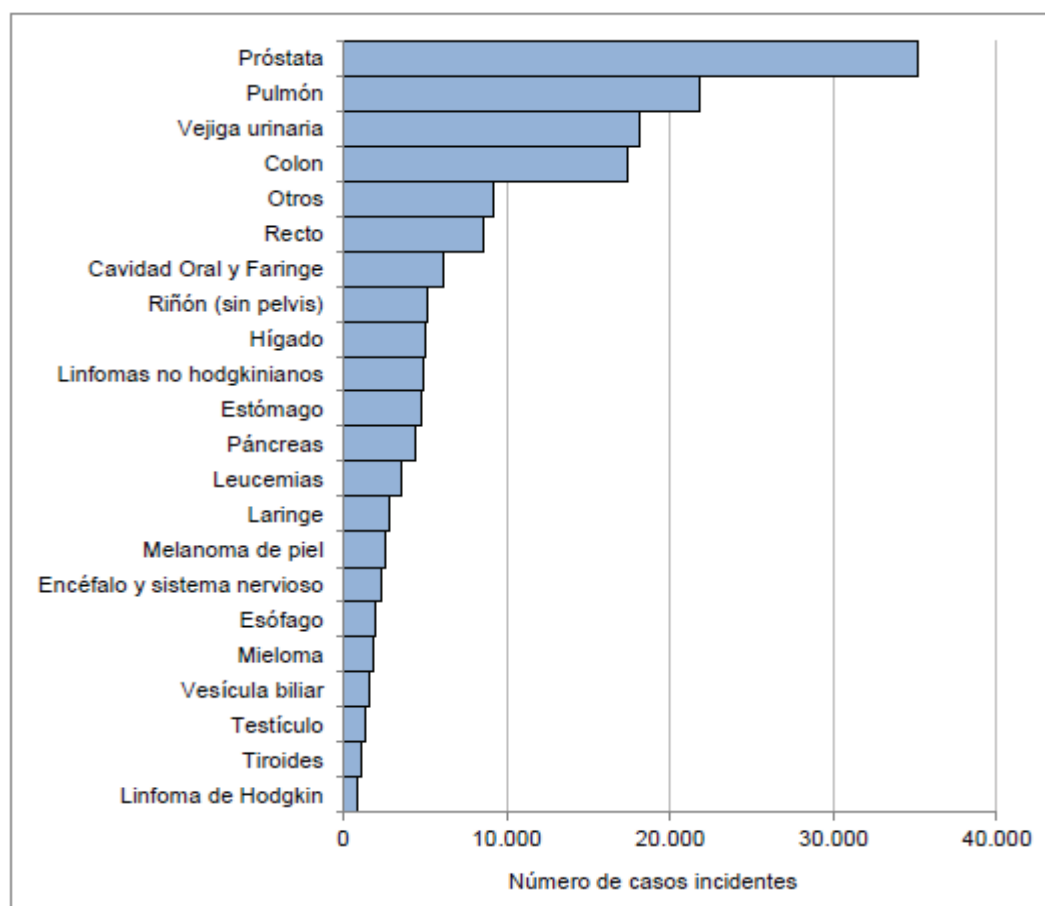


Figura 1. Número estimado de casos incidentes de cáncer en España por tipo tumoral, 2020. Ambos sexos

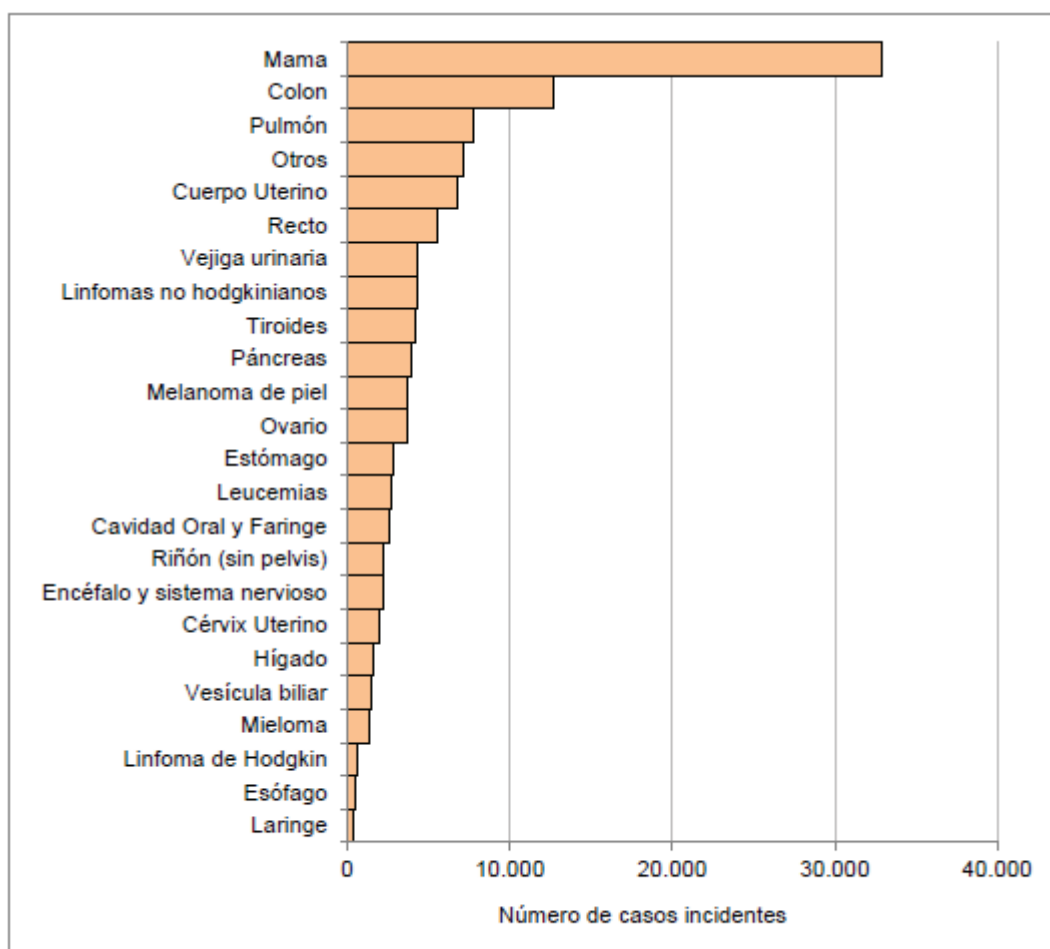
De acuerdo a la

Figura 1, los cánceres más frecuentemente diagnosticados en España en 2020 serán los de colon y recto próstata, mama, pulmón, y vejiga urinaria. A estos, aunque muy por debajo, les seguirán los linfomas no hodgkinianos, y los cánceres de cavidad oral y faringe, páncreas, estómago, riñón y cuerpo uterino.



Fuente: Red Española de Registros de Cáncer

Figura 2. Número estimado de casos incidentes de cáncer en España por tipo tumoral, 2020. Hombres



Fuente: Red Española de Registros de Cáncer

Figura 3. Número estimado de casos incidentes de cáncer en España por tipo tumoral, 2020. Mujeres

En España, según las figuras 2 y 3, los tipos de cáncer más asiduamente diagnosticados en mujeres serán cáncer de mama y colon y recto. Por otro lado, entre hombres en España la mayor incidencia de cánceres en 2020 serán los de próstata, colon y recto, pulmón y vejiga urinaria.

Cabe destacar que el cáncer de pulmón subido de posición en los últimos años en la población española femenina. El cáncer de pulmón fue el cuarto tumor más diagnosticado en mujeres en las estimaciones para el año 2015, y en 2020 ha sido el tercero más incidente; en probable relación con el aumento del consumo de tabaco en mujeres a partir de 1970. Sin embargo, la incidencia de este tipo de tumores en hombres muestra, aunque de forma lenta, una tendencia a disminuir debido al reducción del tabaquismo en los hombres. No obstante, en conjunto la tendencia se confirma para el año 2020 (v. figura 1).

En general, se espera un aumento de la incidencia de los otros tumores relacionados con el tabaco, como los de cavidad oral y faringe o vejiga urinaria.

Otros factores, como son el estancamiento y envejecimiento poblacional a partir de 2008, el incremento de casos debidos a la implantación de programas de detección precoz, parecen tener un impacto menor en las cifras absolutas ².

Comparando los datos previos en España con la incidencia mundial (v. figura 4) se observa una similitud en el número de casos, con respecto a los países de nuestro entorno.

Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, all cancers excl. non-melanoma skin cancer, both sexes, all ages

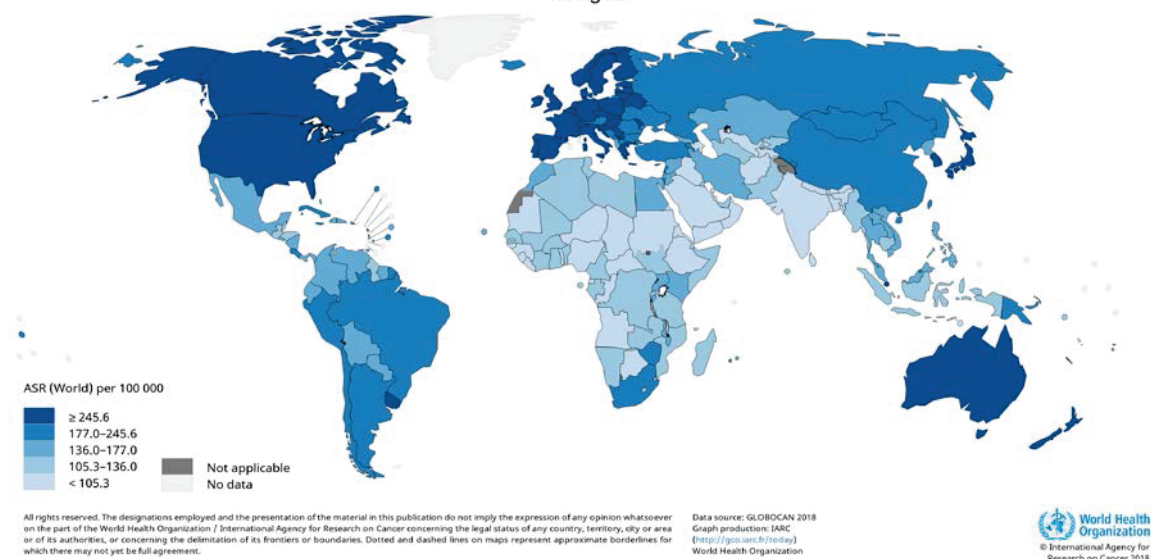


Figura 4: Incidencia de cáncer mundial en los distintos países (excluido cáncer de piel no melanoma) ²⁷

Las predicciones poblacionales fueron realizadas por el proyecto GLOBOCAN a partir de la revisión 2018, perspectivas población mundial. Naciones unidas.

V.2. FARMACOLOGÍA DE LA TERAPÉUTICA ANTICANCEROSA

Existen numerosos fármacos antineoplásicos que se emplean de distinta manera ya sea solos o en combinación, su elección va a depender de numerosos factores, entre ellos, el tipo de tumor, la localización de éste y las características intrínsecas del paciente (estado de salud del paciente, edad, terapias anteriores utilizadas).

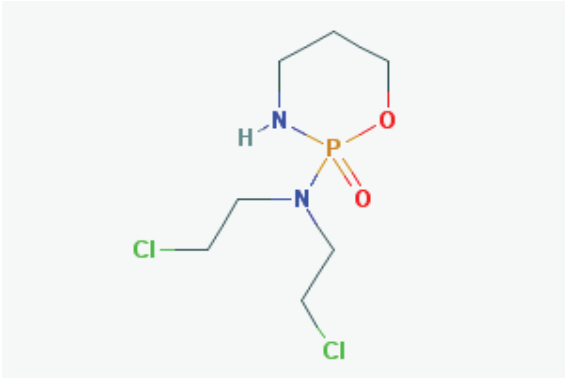
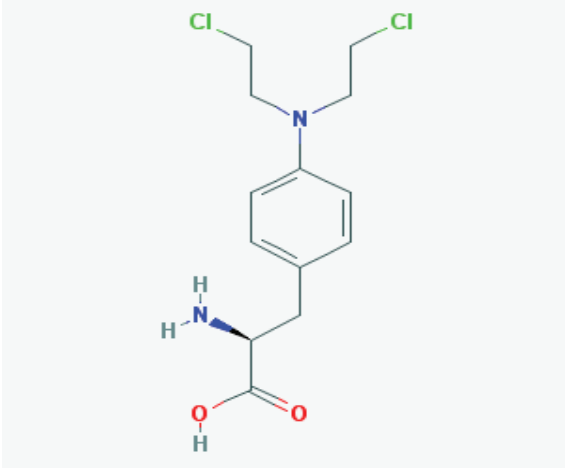
Por un lado, están los tratamientos sistémicos que actúan en todo el organismo, entre los que se encuentran la quimioterapia, hormonoterapia, inmunoterapia y terapias diana, y, por otro lado, los tratamientos a nivel local, cirugía y radioterapia.

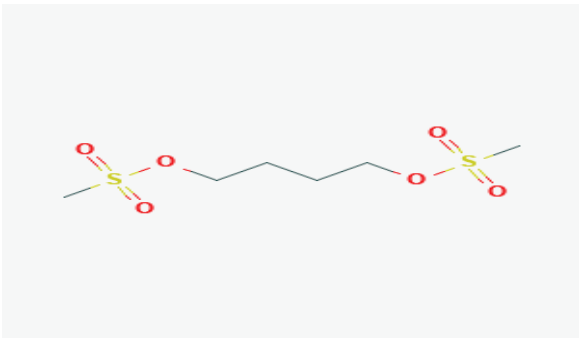
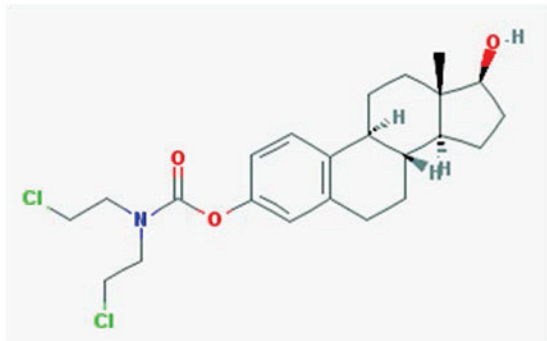
Este trabajo se centra en los fármacos de dispensación en la farmacia comunitaria, por lo que no se describen los tratamientos hospitalarios.

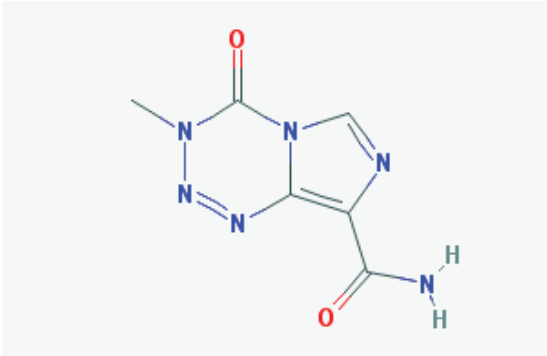
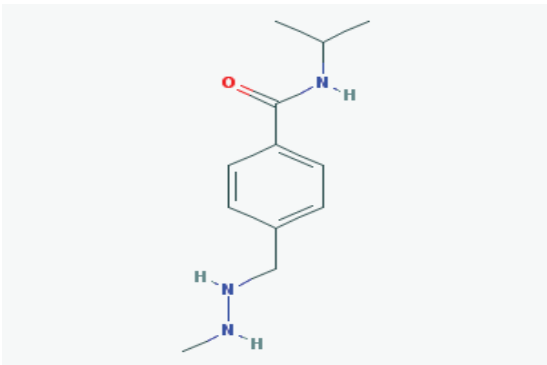
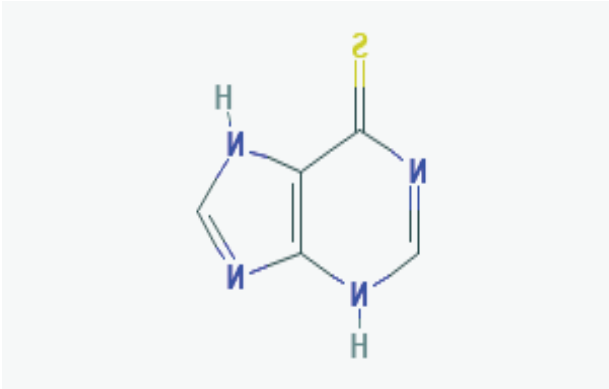
Para la descripción de estos se clasifican en quimioterápicos orales y terapia hormonal, posteriormente se describen los fármacos utilizados como complemento para la prevención o tratamiento de otros efectos secundarios y sintomatología asociados al cáncer, estos se denominan terapia de soporte.

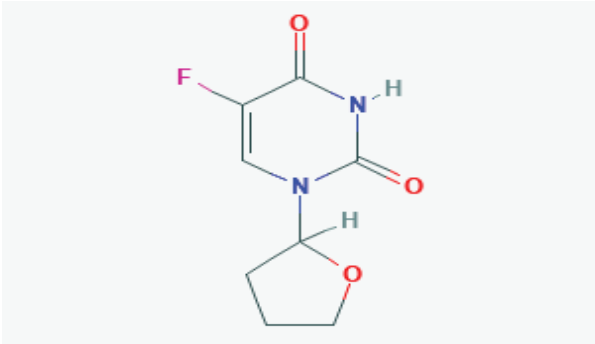
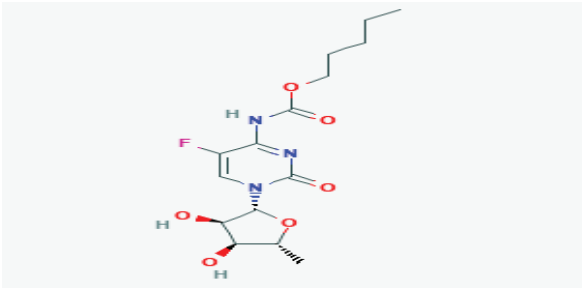
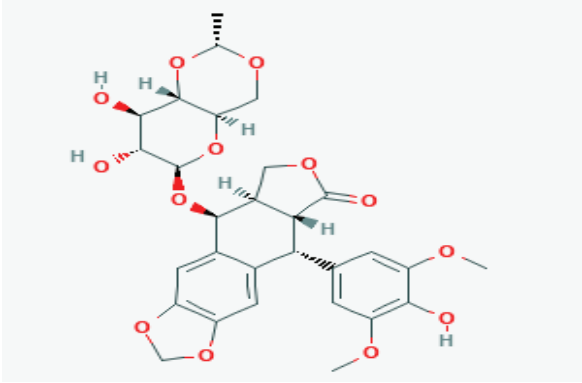
V.2.1 Quimioterápicos orales

A continuación, en la tabla 2, se exponen de forma resumida los principales quimioterápicos orales empleados clasificados según su mecanismo de acción principal.

Acción principal	Clasificación	Fármaco	Fórmula química
Fármaco que interactúa con el ADN	Agente alquilante	Ciclofosfamida	 <p><i>N, N</i> -bis (2-cloroetil) -2-oxo-1,3,2λ⁵ - oxazafosfinan-2-amina ²⁸</p>
Fármaco que interactúa con el ADN	Agente alquilante	Melfalán	

			<p>Ácido (2 S) -2-amino-3- [4- [bis (2-cloroetil) amino] fenil] propanoico ²⁹</p>
Fármaco que interactúa con el ADN	Agente alquilante	Busulfán	 <p>Metanosulfonato de 4-Metilsulfoniloxibutilo ³⁰</p>
Fármaco que interactúa con el ADN	Nitrosureas	Estramustina	 <p>[(8 R, 9 S, 13 S, 14 S, 17 S) -17-hidroxi-13-metil-6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-decahidrociclopenta [a] carbamato de fenantren-3-il] N , N -bis (2-cloroetilo) ³¹</p>

Fármaco que interactúa con el ADN	Tetrazinas	Temozolomida	 <p>3-metil-4-oxoimidazo [5,1-d] [1,2,3,5] tetrazina-8-carboxamida ³²</p>
Fármaco que interactúa con el ADN	Tetrazinas	Procarbazina	 <p>4 - [(2-metilhidrazinil) metil] - N -propan-2-ilbenzamida ³³</p>
Antimetabolitos	Análogos de purinas	6-Mercaptopurina	 <p>3,7-dihidropurina-6-tiona ³⁴</p>

Antimetabolitos	Análogo de pirimidina	Tegafur	 <p>5-fluoro-1- (oxolan-2-il) pirimidina-2,4-diona ³⁵</p>
Antimetabolitos	Análogo de pirimidina	Capecitabina	 <p>Carbamato de pentilo <i>N</i> - [1 - [(2 <i>R</i>, 3 <i>R</i>, 4 <i>S</i>, 5 <i>R</i>) -3,4-dihidroxi-5-methyloxolan-2-il] -5-fluoro-2-oxopirimidin-4-il] ³⁶</p>
Inhibidores de topoisomerasas	-	Etopósido	 <p>(5 <i>S</i>, 5 <i>a</i> <i>R</i>, 8 <i>a</i> <i>R</i>, 9 <i>R</i>) -5 - [[(2 <i>R</i>, 4 <i>a</i> <i>R</i>, 6 <i>R</i>, 7 <i>R</i>, 8 <i>R</i>, 8 <i>a</i> <i>S</i>) -7,8-dihidroxi-2- metil-4,4 <i>a</i>, 6,7,8,8 <i>a</i> - hexahidropirano [3,2-<i>d</i>] [1,3] dioxin-6-il] oxi] -9- (4-hidroxi-3,5-dimetoxifenilo) -5 <i>a</i>, 6,8 <i>a</i>, 9-tetrahidro-5 <i>H</i> - [2] benzofuro [6,5-<i>f</i>] [1,3] benzodioxol-8-ona ³⁷</p>

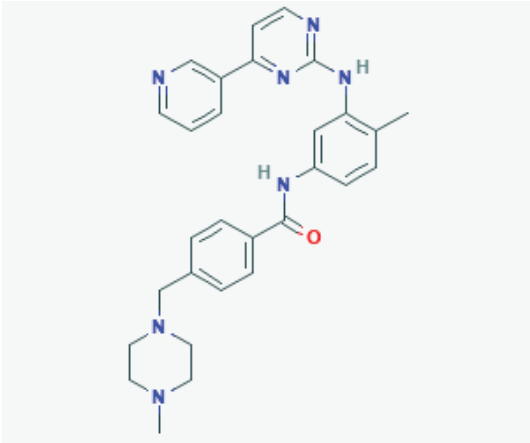
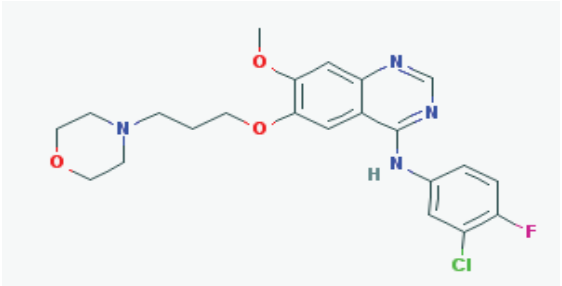
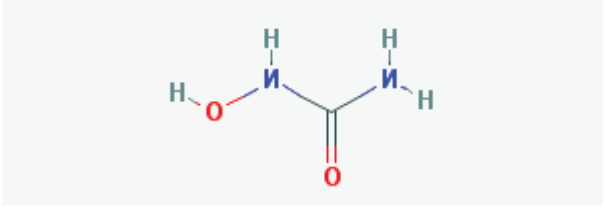
Terapia dirigida a dianas moleculares específicas (Inhibidores de cinasas)	-	Imatinib	 <p>4 - [(4-metilpiperazin-1-il) metil] - N - [4-metil-3 - [(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il) amino] fenil] benzamida³⁸</p>
Terapia dirigida a dianas moleculares específicas (Inhibidores de cinasas)	-	Gefitinib	 <p>N- (3-cloro-4-fluorofenil) -7-metoxi-6- (3-morfolin-4-ilpropoxi) quinazolin-4-amina ³⁹</p>
Otros antitumorales	-	Hidroxiurea	 <p>Hidroxiurea ⁴⁰</p>

Tabla 2: Clasificación antineoplásicos orales según su mecanismo de acción principal

V.2.1.1 Fármacos que interactúan con el ADN

Los agentes alquilantes, divididos en tres grupos: alquilantes clásicos, nitrosoureas y tetrazinas; son fármacos que pueden actuar sobre numerosos componentes celulares (ADN, ARN, proteínas y membranas), pero presentan especial afinidad por ciertos

componentes del ADN formando uniones covalentes y dañándolo directamente evitando así la reproducción de células cancerosas. Su acción es cicloinespecífica, es decir, son capaces de producir un efecto citotóxico durante todo el ciclo celular, reaccionando incluso con las células en fase G0, aunque su mayor actividad tiene lugar sobre las células en rápida división, fundamentalmente las que se encuentran al final de la fase G1 o en la fase S.

Incluso cuando la alquilación se produce en cualquier fase del ciclo, la toxicidad resultante se aprecia cuando las células llegan a la fase S, impidiéndoles avanzar a través de la fase premitótica. Cuando actúan sobre el ADN lo hacen con los grupos fosfato y con las bases nitrogenadas, aunque éstas últimas son las más afectadas por este grupo de fármacos. La alquilación del ADN da lugar a la formación de puentes inter- o intracatenarios, que habitualmente se producen en el átomo del nitrógeno 7 de la guanina lo que ocasiona un bloqueo de la replicación y la transcripción, y como consecuencia de ello, la alteración del ADN y la muerte celular.

Entre los mecanismos más frecuentes que producen resistencia se encuentra el incremento de la capacidad de reparación de los daños del ADN, la penetración del fármaco en la célula disminuida, aumento intracelular de grupos tiol inactivando estos el compuesto alquilante y potenciación de los mecanismos encargados de la degradación.

La toxicidad más frecuente, y que más limita la dosis y posología, es la que actúa sobre la médula ósea, cuyas características se detallan en cada caso según el agente alquilante empleado. Su uso prolongado puede producir atrofia del tejido reproductor con amenorrea en mujeres y oligospermia en varones ambas reversibles. Además, el riesgo de teratogenia en pacientes embarazadas es elevado en el primer trimestre de gestación principalmente, viéndose reducido dicho riesgo durante el segundo y tercer trimestre.

Por otro lado, los agentes alquilantes muestran capacidad carcinógena, produciendo segundas neoplasias, que es mayor cuando más prolongada sea la utilización del fármaco, la más frecuente es la leucemia aguda, aunque pueden surgir otras.

Existen muchas otras reacciones adversas, que varían tanto en número como en frecuencia según el fármaco y que se irán detallando a continuación.

V.2.1.1.1 Agentes alquilantes clásicos

Grupo de fármacos que derivan del gas mostaza utilizado como arma de guerra en la Primera Guerra Mundial, de ahí que se les llame paralelamente mostazas nitrogenadas. Su actividad biológica se debe al grupo bis-cloroetilamina unido a un nitrógeno trivalente. El primero de este grupo fue el derivado mecloretamina, cuya estructura química es metil-di(2-cloroetil) amina, compuesto muy inestable de poca reactividad y especificidad, y por ello muy irritante. La sustitución del grupo N-metilo por otros grupos químicos aumentan el índice terapéutico, selectividad la hacen más manejable, por el contrario, disminuye la reactividad y citotoxicidad.

Algunos de los fármacos incluidos en este grupo son: la ciclofosfamida, melfalán, clorambucilo y busulfán, a continuación, se describen con más detalle.

Ciclofosfamida ^{41,42}

Es un fármaco muy utilizado en oncología y de gran utilidad, debido a su amplio espectro de acción, facilidad de administración y el amplio rango de dosis que se puede utilizar. Su uso es amplio, forma parte de numerosos esquemas de poliquimioterapia.

La ciclofosfamida tiene actividad demostrada en diversas neoplasias: Linfoma Hodgkin y no Hodgkin, mieloma múltiple, algunos tipos de leucemia, sarcoma Ewing, neuroblastoma, retinoblastoma, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, y cáncer de mama. Además, forma parte de los principales regímenes de inducción previos al trasplante de médula ósea.

Este fármaco se administra como profármaco cuya bioactivación es oxidativa por citocromos P-450 en 4-hidroxíciclofosfamida y aldofosfamida. Esta última, en las células diana se hidroliza formando fosforamida, que es el principal metabolito activo, y acroleína responsable de su principal efecto adverso, la cistitis hemorrágica. La acroleína y fosforamida tienen potente efecto alquilante del ADN, al reaccionar con este forman puentes que impiden la duplicación de este y provocan así la muerte de la célula.

Por vía oral presenta una biodisponibilidad del 76%, escasa unión a proteínas y una semivida variable, de entre 4 y 14 horas, teniendo en cuenta la farmacocinética de sus metabolitos puesto que la actividad farmacológica reside en ellos. Aproximadamente el 60% de los metabolitos activos se unen a las proteínas plasmáticas y se eliminan por vía urinaria.

Como efectos secundarios muy frecuentes se encuentran la mielosupresión, leucopenia, neutropenia, náuseas, vómitos, cistitis, microhematuria, alopecia, inmunosupresión y fiebre.

Entre otros efectos frecuentes destaca la cistitis hemorrágica, debido a su acción sobre el epitelio de la vejiga, las manifestaciones van desde la hematuria asintomática hasta la hemorragia fulminante. Esta lesión es dosis dependiente, en dosis habituales es de rara ocurrencia mientras que en dosis altas (usadas en trasplante de médula ósea) puede ocurrir en un 50% de pacientes. Sin embargo, este problema se puede solventar con la administración de mesna, quimioprotector, este se une fácilmente a la acroleína en las vías urinarias evitando la unión de las proteínas.

Además, son frecuentes la macrohematuria, calvicie, infecciones, escalofríos, astenia, fatiga, malestar, mucositis y alteración de la espermatogénesis.

Melfalán ^{43,44,45}

Pertenece al grupo de las mostazas nitrogenadas, en el que se ha incorporado una fenilalanina, aminoácido, esencial en la síntesis proteica.

Aunque se desarrolló en principio para el tratamiento del melanoma, dado el elevado consumo en estas células del aminoácido fenilalanina que es precursor de la melanina, ha demostrado escasa actividad sobre éste. Su indicación principal es el mieloma múltiple y también ha demostrado eficacia en el carcinoma de ovario y en linfomas, y en dosis elevadas en el carcinoma de mama y leucemia mieloide aguda.

El melfalán actúa impidiendo la correcta transducción del ADN y la transcripción a ARN. Penetra en las células por transporte activo utilizando el sistema de transporte de los aminoácidos L. El fármaco es prácticamente insoluble en agua y ligeramente soluble en alcohol. Se absorbe vía oral con una biodisponibilidad del 50-70% y un tiempo de vida media de dos horas. El 60% del fármaco aproximadamente se une a las proteínas plasmáticas, se metaboliza en el hígado y finalmente el 20% se excreta por heces y entre un 10 y un 15 % se eliminan sin cambios en la orina.

La toxicidad que produce es principalmente hematológica, en especial leucopenia, anemia y trombocitopenia. Tiene mayor efecto carcinógeno que la ciclofosfamida, y puede producir leucemias mieloides agudas y síndromes mieloproliferativos.

Otros efectos secundarios frecuentes son las náuseas, vómitos, diarrea, alopecia, trastornos renales, amenorrea y desarrollo de neoplasias.

Busulfán ⁴⁶

Es un agente alquilante bifuncional que presenta cuatro grupos metileno entre dos grupos sulfato.

La indicación principal es el tratamiento paliativo en fase crónica de leucemia granulocítica crónica, pero también es empleado en combinación con otros fármacos en trasplante de células madre.

Además de reaccionar con el nitrógeno 7 de la guanina del ADN como el resto de los agentes alquilantes ya comentado anteriormente, Busulfán reacciona de manera extensa con los grupos tioles de los aminoácidos y proteínas, y tiene una acción específica sobre la médula ósea.

Se absorbe muy bien después de su administración oral, tras ésta sufre una importante biotransformación, presenta metabolismo hepático mediado por el glutatión S transferasa; a altas dosis atraviesa el líquido cefalorraquídeo (LCR), la eliminación se realiza vía urinaria encontrándose sólo el 1% del fármaco intacto administrado, el resto se elimina lentamente a través de metabolitos inactivos.

El principal efecto secundario es la mielosupresión, que es dosis dependiente siendo además acumulativa y en algunos casos irreversible, cuando son tratamientos prolongados. Además, es frecuente que aparezca sintomatología menopáusica, trastornos cardíacos, alopecia, trastornos hepatobiliares y a altas dosis síndrome de neumonía idiopática, náuseas, vómitos, diarrea y úlceras bucales.

V .2.1.1.2 Nitrosoureas

Nitrosoureas son agentes alquilantes con cierta actividad citotóxica, la cual se ve aumentada notablemente con sus derivados cloroetilados. Son compuestos muy lipófilos, que atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE), lo que se tiene en cuenta para el tipo de tumores en los que se utiliza.

Se descomponen en productos con acción citotóxica siendo activas tanto sobre células que han iniciado el ciclo celular como sobre las que están en reposo; detienen el ciclo mitótico de las células en proliferación en la fase G2.

En este grupo destaca la estramustina descrita a continuación.

Estramustina ^{47,41}

Es un conjugado de estradiol y mostaza nitrogenada mediante unión carbamato.

La principal indicación es el cáncer de próstata avanzado hormonorrefractario.

Se administra como el profármaco fosfato de estramustina bioactivándose por fosfatasas, para dar lugar a estramustina, que a su vez se metaboliza a estromustina, ambos presentan efecto antimitótico inhibiendo la formación de microtúbulos en la metafase y favorecen la biodegradación de estos en la interfase. Además, el fosfato de estramustina también presenta otros metabolitos, estrona y estradiol, estos presentan acción antigonaotrófica, disminuyendo los niveles circulantes de testosterona.

Su absorción vía oral es de un 30-60%, no debiendo administrarse con productos lácteos o medicamentos que contengan calcio, magnesio o aluminio ya que se ve reducida la absorción por formación de sales insolubles. La unión a proteínas es del 99% y su metabolismo es hepático, la excreción de estramustina y estromustina es por bilis y heces mientras que estrona y estradiol se excretan parcialmente por orina.

Los efectos secundarios más frecuentes son gastrointestinales, náuseas vómitos y diarrea, que son más frecuentes al inicio del tratamiento y tienden a remitir progresivamente. También es frecuente la retención de líquidos, insuficiencia cardíaca congestiva, alteración de la función hepática, ginecomastia, anemia y leucopenia.

V.2.1.1.3 Tetrazinas

Son pequeñas moléculas liberadoras de un ion diazóxido con alta reactividad durante la degradación y con capacidad para alquilar el ADN celular. Destacan la Temozolamida y Procarbazona.

Temozolamida ^{48,41}

Estructuralmente es un triazeno, cuya actividad alquilante se debe a su transformación metabólica en productos intermedios con capacidad alquilante, así como en radicales libres.

Está indicado en el tratamiento de glioblastoma multiforme solo o en combinación con radioterapia y glioblastoma multiforme recurrente o que progresa después de la terapia estándar.

Su mecanismo de acción conlleva la inhibición de la replicación del ADN. Se administra como profármaco transformándose rápidamente a pH fisiológico en MITC (monometil tiazenoimidazol carboxamida) activa, cuya toxicidad es debida básicamente a una alquilación en la posición O6 de la guanina con una alquilación adicional producida en la posición N7, las lesiones citotóxicas que se producen posteriormente conllevan una reparación aberrante del metilo añadido.

Se absorbe rápidamente vía oral, alcanzando la máxima absorción a los 20 minutos de la administración; presenta biodisponibilidad del 100% siempre que se administre en ayunas, baja unión a proteínas, entre un 10 y 20 %, atraviesa la BHE, y en LCR alcanza el 30% de su concentración plasmática. La transformación se produce en el hígado y requiere el sistema de oxidasas y citocromo P-450. Este fármaco tiene un tiempo de vida media de dos horas y la eliminación se produce vía renal.

Los efectos secundarios más destacados que presenta en tratamientos utilizado como primera elección son anorexia, cefalea, estreñimiento, náuseas, vómitos, erupción cutánea, alopecia y fatiga.

En segunda elección de tratamiento es muy frecuente que aparezcan neutropenia, trombocitopenia, anorexia, cefalea, estreñimiento, náuseas, vómitos y fatiga.

Procarbazina ^{49,41}

Estructuralmente es una metilhidrazida, se transforma metabólicamente en productos intermedios con capacidad alquilante y en radicales libres.

Está indicado en enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, tumores cerebrales y carcinoma pulmonar de células pequeñas.

La procarbazina carece de actividad citotóxica hasta que se transforma en el hígado a través de la oxidación producida por el citocromo P450. A los pocos minutos de su administración, aparece el derivado azo, y posteriormente, los derivados metilazoxi y bencilazoxi; estos productos alteran el ADN y son responsables de la actividad citotóxica, mutágena, carcinógena y teratógena. Así mismo, se observan frecuentemente translocaciones de las cromátidas e inhibición en la síntesis de ADN, ARN y proteínas.

Sus principales efectos secundarios son: náuseas y vómitos inicialmente que tienden a desaparecer; es frecuente también la aparición de neutropenia y trombopenia.

V.2.1.2 Antimetabolitos

Son fármacos análogos estructurales de metabolitos celulares que al ser utilizados como sustratos en reacciones biológicas vitales para la célula interfieren en su metabolismo y en la síntesis de ácidos nucleicos lo cual evita la división celular y el crecimiento tumoral. La acción es ejercida principalmente en la fase S del ciclo celular por lo que son eficaces frente a tumores con un alto índice de proliferación.

Se clasifican según su estructura química en análogos de purinas y análogos de pirimidina.

V.2.1.2.1 Análogos de purinas

6-Mercaptopurina ⁵⁰

Análogo azufrado de la hipoxantina, actúa como antagonista de la purina. Está indicado en tratamiento de leucemia aguda y en mantenimiento de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mielógena aguda.

Se administra como profármaco bioactivándose por la enzima hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa (HGFRT), inhibe la síntesis de adenina y guanina. Tiene un metabolismo complejo, dando lugar a distintos metabolitos por varias vías sin predominar ningún enzima.

Presenta una biodisponibilidad oral del 50% aunque destaca la variabilidad interindividual de esta debido al metabolismo de primer paso. Se une escasamente a proteínas y atraviesa mal la barrera hematoencefálica. La concentración en forma activa eliminada por vía renal es muy baja.

Sus principales efectos secundarios son mielodepresión, alteraciones gastrointestinales en especial náuseas, vómitos, mucositis, diarrea, anorexia y toxicidad hepática.

V.2.1.2.2 Análogos de pirimidina

Tegafur ⁵¹

Tegafur es una fluorpirimidina, está indicado en cáncer colorrectal, cáncer gástrico, tumores gastrointestinales avanzado o recurrente, carcinoma metastásico de mama y tumores de cabeza y cuello avanzados.

Actúa como profármaco de 5-fluorouracilo (5-FU) al que se convierte por enzimas citosólicas (timidina-fosforilasa) y enzimas microsomales, las cuales se encuentran en mayor concentración en los tejidos tumorales que en sanos. Su mecanismo de acción consiste en la lesión de células, por un lado, inhibiendo la enzima timidilato sintetasa y así interfiriendo en la síntesis de nucleótidos de ADN y, por otro lado, incorporándose a la estructura del ARN formando uno falso o disminuyendo su síntesis.

Se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad prácticamente total, alcanzando la concentración plasmática máxima a las 1-3 horas de su administración. La unión a proteínas esta entre un 30 y 50%, presenta una lipofilia elevada, atraviesa fácilmente la BHE y penetra con facilidad en el líquido cefalorraquídeo. Se metaboliza en el hígado y la eliminación se realiza por vía respiratoria la mayor parte y el resto por vía renal.

Los efectos secundarios más destacados son los que afectan al tracto gastrointestinal como son la diarrea, mucositis y vómitos, así mismo se producen también con frecuencia otros efectos tales como alopecia, alteraciones del sistema nervioso (ataxia, vértigo, cefalea, debilidad) y anorexia.

Capecitabina ⁵²

Carbamato de fluoropirimidina, actúa como precursor de 5-FU. Está indicado en cáncer colorrectal avanzado y metastásico, cáncer gástrico solo o combinado; y cáncer de mama avanzado o metastásico, en monoterapia o combinado.

Es un profármaco oral del 5-FU, se activa por la enzima timidinafosforilasa que se encuentra tanto en tejidos tumorales como normales, aunque normalmente en estos últimos con niveles más bajos.

Tras su administración vía oral, atraviesa la mucosa y se absorbe rápida y extensamente. Su eliminación se realiza principalmente por vía urinaria. Presenta una farmacocinética compleja por su conversión sucesiva en tres productos cuya unión a proteínas, velocidad de transformación y eliminación urinaria son muy variables.

Los principales efectos secundarios son la anorexia, diarrea, vómitos, náuseas, estomatitis, dolor abdominal, fatiga, astenia y síndrome de eritrodisestesia palmoplantar.

V.2.1.3 Inhibidores de topoisomerasas

Los inhibidores de topoisomerasas son citostáticos que actúan inhibiendo las topoisomerasas, provocando así la ruptura del enlace covalente existente entre esta enzima y el ADN y por lo tanto su funcionalidad.

La topoisomerasa I está implicada en un proceso previo a la replicación y transcripción del ADN, el desenrollamiento del ADN, la topoisomerasa II facilita la realización de un giro reversible alrededor de la horquilla de replicación, inactivando el nuevo ADN ⁵³.

Etopósido ⁵⁴

Es un glucósido semisintético de podofilotoxina.

Está indicado en cáncer testicular recurrente o refractario, carcinoma microcítico de pulmón, linfoma Hodgkin, linfomas malignos no Hodgkin y leucemia mieloide aguda t cáncer de ovario.

Actúa al final de la fase S y al principio de la G2, interaccionando con la topoisomerasa II, forma un complejo covalente, inhibiéndola y evitando así la reparación de las hebras rotas de ADN, y, además se activan reacciones de oxidación y reducción que lesionan el ADN produciendo apoptosis celular.

Presenta una biodisponibilidad oral de un 50% y un porcentaje de unión a proteínas plasmáticas de un 96%, pese a ser altamente liposoluble atraviesa la BHE en un 5% únicamente, es metabolizado en el hígado y se excreta principalmente por vía biliar y por la orina.

La toxicidad más frecuente produce mielosupresión, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, anemia, dolor abdominal, estreñimiento, náuseas, vómitos, anorexia, alopecia, hiperpigmentación, astenia, malestar y hepatotoxicidad.

V.2.1.4 Inhibidores de cinasas

Las cinasas intervienen en numerosas vías de señalización y presentan un papel esencial en la proliferación y muerte celular, la desregulación de estas las convierte en oncogenes descontrolados favoreciendo la proliferación celular, su inhibición permite controlar el crecimiento celular.

Imatinib ^{55,41}

Es un derivado pirimidínico, sus indicaciones principales son leucemia mieloide crónica y cromosoma Filadelfia positivo [Ph+], leucemia linfocítica crónica y filadelfia positivo [Ph+], leucemia linfoblástica aguda, síndromes mielodisplásicos/ mieloproliferativos, tumores de estroma gastrointestinal y dermatofibrosarcoma protuberans. Estas indicaciones se valoran teniendo en cuenta numerosos factores tales como cronicidad, recuento plaquetario, presencia de determinados cromosomas y otros tratamientos administrados.

Es inhibidor de la proteína tirosina quinasa. Inhibe de forma potente a la proteína cKIT expresada anormalmente en tumores del estroma gastrointestinal, cáncer microcítico de pulmón, neuroblastoma y algunas formas de leucemia mielocítica aguda y linfoma no Hodgkin; cinasa cABL y sus derivados activos expresados en leucemia mieloide crónica, gliomas, cáncer de próstata y otros tumores sólidos; y también inhibe el receptor del factor de crecimiento plaquetario.

Su absorción vía oral tiene una biodisponibilidad del 98%, se une a proteínas plasmáticas en un 95% principalmente a la albúmina y a la alfa-ácido-glicoproteína, es metabolizado principalmente por la enzima CYP3A4 del cit P450, la eliminación renal es escasa, el 25 % se elimina de forma inalterada (heces 20%, orina 5%) y el resto en forma de metabolitos. Las principales reacciones adversas son neutropenia, trombocitopenia, anemia, cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal, edema periorbital, erupción cutánea, dolor musculoesquelético, espasmos y calambres musculares, aumento de peso, fatiga, retención de líquidos y edema.

Gefitinib ⁵⁶

Es un derivado quinazolinico, está indicado en cáncer de pulmón no microcítico avanzado o metastásico con mutaciones de EGFR (receptor factor de crecimiento epidérmico).

Inhibe la tirosina quinasa presente en el factor de crecimiento epidérmico, inactiva la cascada de señales intracelulares que estimulan la proliferación celular.

Gefitinib se absorbe lentamente vía oral con una biodisponibilidad del 60% alcanzando su concentración máxima a las 3-7 horas de su administración, se distribuye ampliamente en los tejidos y presenta un 90% de unión a proteínas plasmáticas, uniéndose a la albúmina sérica y a la glicoproteína ácida alfa 1. Su excreción es mayoritariamente fecal y menos del 4% de la dosis administrada por vía renal.

Sus principales efectos secundarios son anorexia, diarrea, vómitos, náuseas, elevaciones de la alanina aminotransferasa, reacciones cutáneas y astenia.

V.2.1.5 Otros antineoplásicos

Existen otros fármacos no encuadrados en ningún grupo que actúan como agentes antineoplásicos con un mecanismo característico, este es el caso de la hidroxiurea o hidroxycarbamida.

Hidroxiurea ⁵⁷

Análogo de urea, también denominado hidroxycarbamida. Está indicado en síndrome mieloproliferativo crónico y combinado con radioterapia en carcinoma de cérvix y carcinoma epidermoide de cabeza y cuello.

Inhibe de manera selectiva la enzima ribonucleótido reductasa mediante su grupo NOH impidiendo así la síntesis de ADN, ejerciendo su máxima acción durante la fase S.

Se absorbe bien vía oral alcanzando niveles plasmáticos máximos entre 1-4 horas de su administración, se distribuye rápida y ampliamente por todo el organismo concentrándose en los leucocitos y eritrocitos, y penetrando con facilidad en LCR y ascítico. El metabolismo no está bien definido existiendo varias teorías y se elimina principalmente por la orina.

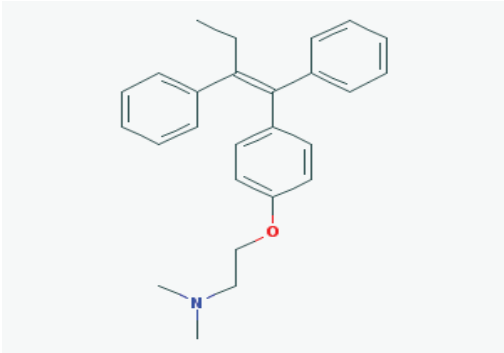
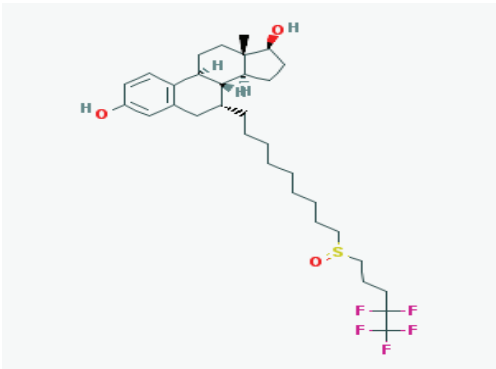
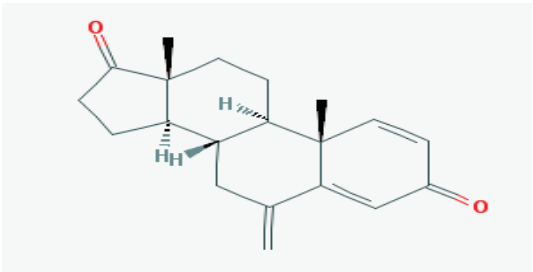
El principal efecto tóxico que presenta es la leucopenia que va a ser limitante de la dosis, también puede producirse anemia megaloblástica y trombopenia. Además, es frecuente que aparezcan otros efectos secundarios como la azoospermia, oligospermia, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, pancreatitis, estreñimiento, mucositis, alteraciones en la piel y tejido subcutáneo, trastornos renales y urinarios, malestar, astenia y escalofríos.

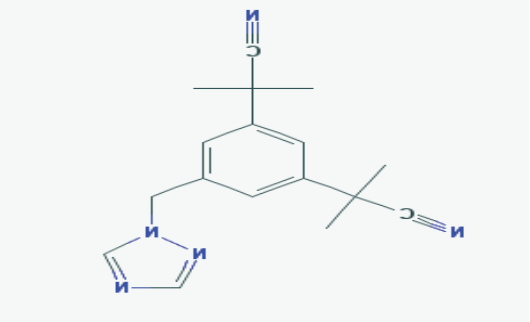
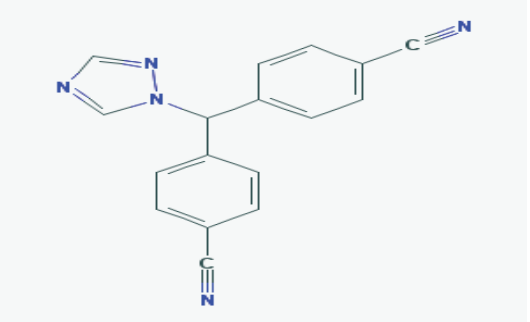
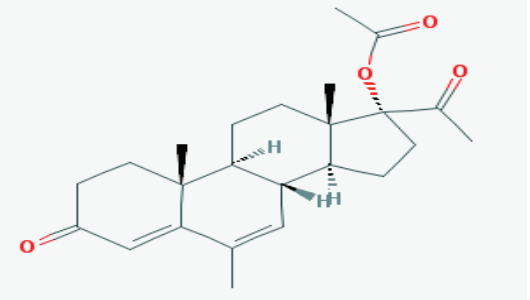
V.2.2 Terapia hormonal

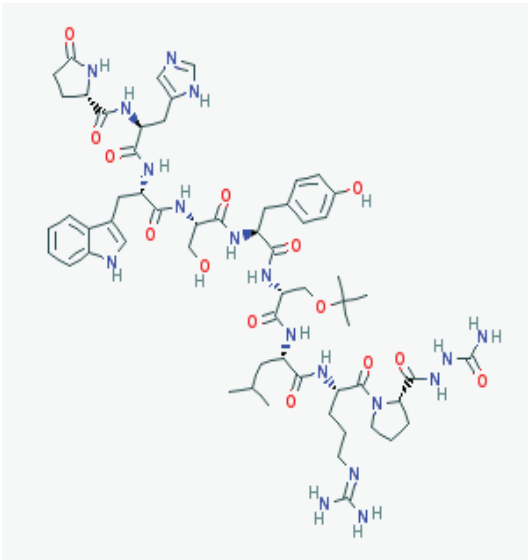
Esta terapia se utiliza únicamente en tumores hormonodependientes.

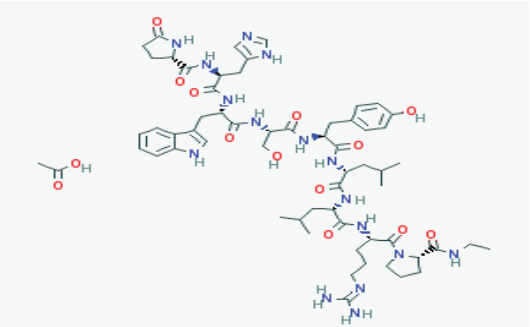
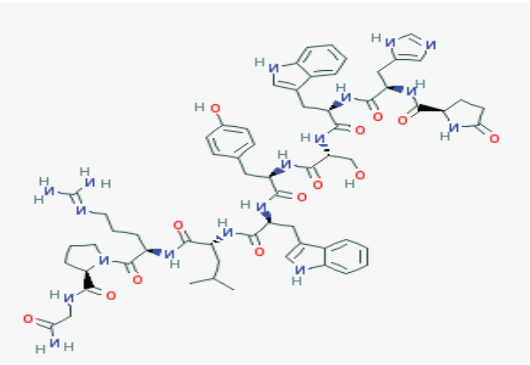
Estos tratamientos actúan sobre receptores hormonales específicos citosólicos o nucleares que pueden interferir en el comportamiento de las hormonas o reducir los niveles de hormonas circulantes en el cuerpo.

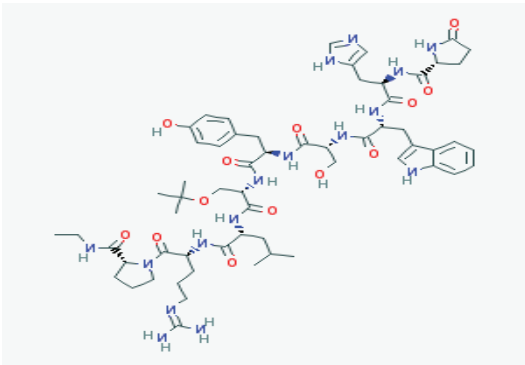
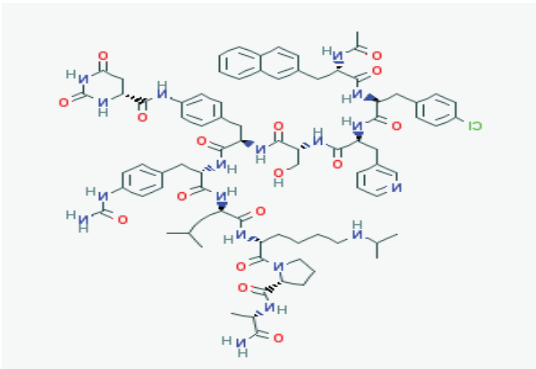
A continuación, se describen los utilizados en tratamientos antitumorales, en la tabla 3 están clasificados atendiendo a su mecanismo de acción principal.

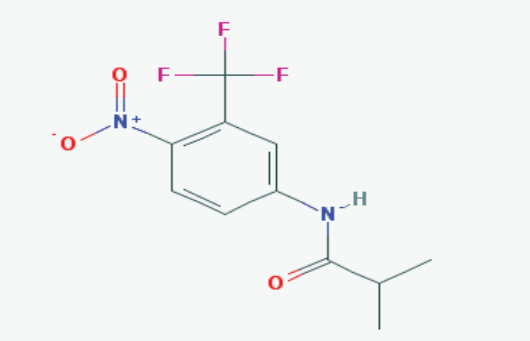
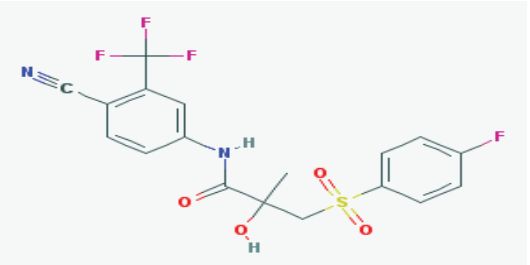
Acción principal	Clasificación	Fármaco	Fórmula química
Antiestrógeno	SERM	Tamoxifeno	 <p>2- [4 - [(Z) -1,2-difenilbut-1-enil] fenoxi] - N , N -dimetiletanamina ⁵⁸</p>
Antiestrógeno	SERD	Fulvestrant	 <p>(7 R, 8 R, 9 S, 13 S, 14 S, 17 S) -13-metil-7- [9- (4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfinil) nonil] -6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-decahidrociclopenta [a] fenantreno-3,17-diol ⁵⁹</p>
Inhibidor de aromatasa	Tipo I	Exemestano	 <p>(8 R, 9 S, 10 R, 13 S, 14 S) -10,13-dimetil-6-metiliden-7,8,9,11,12,14,15,16-octahidrociclopenta [a] fenantreno-3,17-dione ⁶⁰</p>

Inhibidor de aromatasa	Tipo II	Anastrozol	 <p>2- [3- (2-cianopropan-2-il) -5- (1,2,4-triazol-1-ilmetil) fenil] -2-metilpropanonitrilo ⁶¹</p>
Inhibidor de aromatasa	Tipo II	Letrozol	 <p>4 - [(4-cianofenil) - (1,2,4-triazol-1-il) metil] benzonitrilo ⁶²</p>
Progestágeno	-	Megestrol	

			(8 <i>R</i> , 9 <i>S</i> , 10 <i>R</i> , 13 <i>S</i> , 14 <i>S</i> , 17 <i>R</i>) - 17-acetil-17-hidroxi-6,10,13-trimetil-2,8,9,11,12,14,15, 16-octahidro- 1 <i>H</i> - ciclopenta [a] fenantren-3-ona ⁶³
Análogo de LHRH	Agonista de LHRH	Goserelina	 <p>(2 <i>S</i>) - <i>N</i> - [(2 <i>S</i>) -1 - [(2 <i>S</i>) -1 - [[(2 <i>S</i>) -1 - [[(2 <i>S</i>) -1 - [(2 <i>S</i>) -1 - [(2 <i>R</i>) -1 " - [(2 <i>S</i>) -1 - [(2 <i>S</i>) -1 - [(2 <i>S</i>) -2 - [(carbamoylamino) carbamoyl] pirrolidin-1-il] -5- (diaminometilidenamino) -1- oxopentan- 2-il] amino] -4-metil-1- oxopentan-2-il] amino] -3 - [(2- metilpropan-2-il) oxi] -1-oxopropan-2-il] amino] -3- (4-hidroxifenil) -1- oxopropan-2-il] amino] -3-hidroxi-1- oxopropan-2-il] amino] -3- (1<i>H</i> -indol- 3-il) -1-oxopropan-2 -il] amino] -3- (1 <i>H</i> -imidazol-5-il) -1-oxopropan-2-il] -5-oxopirrolidin-2-carboxamida ⁶⁴</p>

Análogo de LHRH	Agonista de LHRH	Acetato de leuporelina	 <p>(2 S) - N - [(2 S) -1 - [[(2 S) -1 - [[(2 S) -1 - [[(2 S) -1 - [[(2 S) -1 - [[(2 R) -1 " - [[(2 S) -1 - [[(2 S) -5- (diaminometilidenamino) -1 - [(2 S) -2- (etilcarbamoil) pirrolidin-1-il] -1- oxopentan-2-ilo] amino] -4-metil-1- oxopentan-2-il] amino] -4-metil-1- oxopentan-2-il] amino] -3- (4- hidroxifenil) -1-oxopropan-2-il] amino] -3- (1H -indol-3-il) -1-oxopropan-2-il] amino] -3- (1H -imidazol- 5-il) -1- oxopropan-2-il] -5-oxopirrolidina-2- carboxamida ⁶⁵</p>
Análogo de LHRH	Agonista de LHRH	Triptorelina	 <p>(2 S) - N - [(2 S) -1 - [[(2 S) -1 - [[(2 S) -1 - [[(2 S) -1 - [[(2 R) -1 " - [[(2 S) -1 - [[(2 S) -1 - [(2 S) -2 - [(2- amino-2-oxoetil) carbamoil] pirrolidin-1-il] -5- (diaminometilidenamino)) -1- oxopentan-2-il] amino] -4-metil-1- oxopentan-2-il] amino] -3- (1H -indol-3-il) -1-oxopropan-2-il] amino] -3- (4- hidroxifenil) -1-oxopropan-2-il] amino] -3- (1H -indol-3-il) -1- oxopropan-2-il] amino] -3- (1 H -imidazol-5-il) -1-</p>

			oxopropan-2-il] -5-oxopirrolidin-2-carboxamida ⁶⁶
Análogo de LHRH	Agonista de LHRH	Buserelina	 <p>(2 S) - N - [(2 S) -1 - [(2 S) -1 - [[(2 S) -1 - [(2 S) -1 - [(2 R) -1 " - [[(2 S) -1 - [(2 S) -5- (diaminometilidenamino) -1 - [(2 S) - 2- (etilcarbamoil) pirrolidin-1-il] -1- oxopentan-2-ilo] amino] -4-metil-1- oxopentan-2-il] amino] -3 - [(2- metilpropan-2-il) oxi] -1-oxopropan-2-il] amino] -3- (4- hidroxifenil) -1- oxopropan-2-il] amino] -3-hidroxi-1- oxopropan-2-il] amino] -3- (1H -indol- 3-il) -1-oxopropan-2-il] amino] -3- (1H -imidazol-5-il) -1-oxopropan-2-il] -5-oxopirrolidin-2-carboxamida ⁶⁷</p>
Antagonista de LHRH	Antagonista de LHRH	Degarelix	

			<p>(4 S) - N - [4 - [(2 S) - 2 - [[(2 S) - 2 - [[(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - [[(2 R) - 2 - acetamido-3-naftalen-2-ilpropanoil] amino] -3- (4-clorofenil) propanoil] amino] -3-piridin-3-ilpropanoil] amino] -3- [[(2 R) - 1 - [[(2 S) - 1 - [[(2 S) - 1 - [(2 S) - 2 - [[(2 R) - 1-amino-1-oxopropan-2] -il] carbamoil] pirrolidin-1-il] -1-oxo-6- (propan-2-ilamino) hexan-2-il] amino] -4-metil-1-oxopentan-2-il] amino] -3 - [4- (carbamoilamino) fenil] -1-oxopropan-2-il] amino] -3-oxopropil] fenil] -2,6-dioxo-1,3-diazinano-4-carboxamida ⁶⁸</p>
Antiandrógeno	Puro o no esteroideo	Flutamida	 <p>2-metil- N - [4-nitro-3- (trifluorometil) fenil] propanamida ⁶⁹</p>
Antiandrógeno	Puro o no esteroideo	Bicalutamida	 <p>N - [4-ciano-3- (trifluorometil) fenil] -3- (4-fluorofenil) sulfonil-2-hidroxi-2-metilpropanamida ⁷⁰</p>

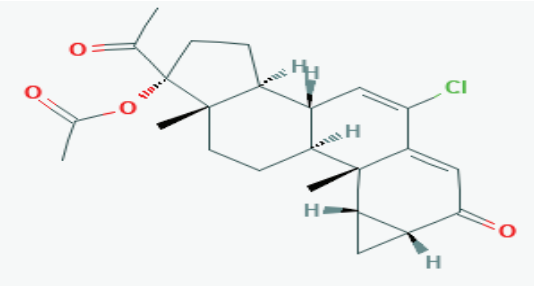
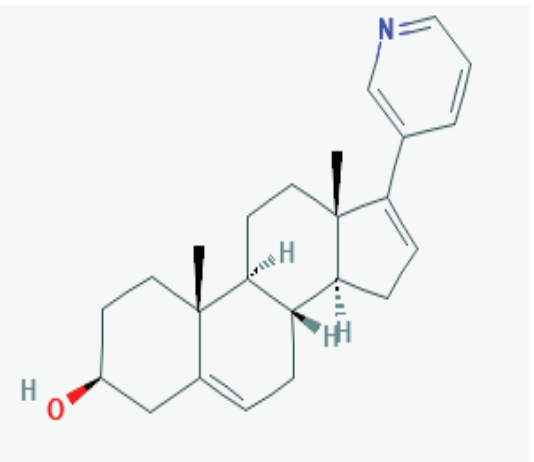
Esteroides	-	Acetato de ciproterona	 <p>(1 <i>S</i>, 2 <i>S</i>, 3 <i>S</i>, 5 <i>R</i>, 11 <i>R</i>, 12 <i>S</i>, 15 <i>R</i>, 16 <i>S</i>) -15-acetil-9-cloro-15-hidroxi-2,16-dimetilpentaciclo [9.7.0.0^{2,8}.0^{3,5}.0^{12,16}] octadeca-7,9-dien-6-one ⁷¹</p>
Inhibidor de 17 alfa- hidroxilasa	-	Acetato de abiraterona	 <p>[(3 <i>S</i>, 8 <i>R</i>, 9 <i>S</i>, 10 <i>R</i>, 13 <i>S</i>, 14 <i>S</i>) - 10,13-dimetil-17-piridin-3-il-2,3,4,7,8,9,11,12 Acetato de 14,15-decahidro- 1<i>H</i>- ciclopenta [a] fenantren-3-il] ⁷²</p>

Tabla 3. Clasificación fármacos utilizados en terapia hormonal según su mecanismo de acción principal

V.2.2.1 Antiestrógenos

Los antiestrógenos son compuestos no esteroideos con intensa afinidad por los receptores estrogénicos. Se unen a estos receptores formando complejos cuya conformación difiere de la que adopta el complejo estradiol-receptor. A su vez los complejos ligando-receptor son distintos en función del ligando y afectan de manera diferente a la transcripción génica

en los tejidos, de manera que en determinados tejidos inducen la síntesis de proteínas (efecto agonista), mientras que en otros la inhiben (efecto antagonista).

El objetivo farmacológico consiste en conseguir compuestos con acción agonista en los tejidos en los que las acciones estrogénicas son beneficiosas, como los huesos y el hígado, y presentar actividad nula o antagonista en tejidos como la mama o el endometrio, en que las acciones de estrógenos como es la proliferación celular son nocivas.

Se pueden clasificar atendiendo a la acción que ejercen sobre los receptores estrogénicos en:

- *Moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERM)*

Tamoxifeno ^{73,74}

Es un derivado de trifeniletileno, cuya principal indicación es el tratamiento de cáncer de mama hormonodependiente y de sus metástasis. Debido a su acción agonista sobre el hueso e hígado disminuye la pérdida de hueso y los niveles de LDL respectivamente.

El mecanismo de acción principal es el que afecta a la fase G2 del ciclo celular, se une a los receptores de los estrógenos induciendo un cambio conformacional y bloqueando así la acción de los genes que dependen de estos receptores

El receptor estrogénico contiene dos funciones activadoras de la transcripción: la primera, se encuentra en el dominio N-terminal y activa la transcripción independientemente del ligando, y la segunda, se encuentra en el dominio C-terminal y depende de la unión de la hormona para su activación.

El tamoxifeno, al unirse al receptor estrogénico, produce una conformación que impide la activación de la región correspondiente al dominio C-terminal, que va depender de la unión de la hormona para su activación pero no de la región correspondiente al dominio N-terminal, de forma que en tejidos como la mama en los que se necesita la activación de esta región el tamoxifeno actúa como antagonista mientras que en tejidos como en endometrio, en los que se activa la transcripción independientemente de la unión a la hormona, actúa como agonista. También puede actuar sobre el eje hipotálamo-hipófisis aumentando la secreción de gonadotropinas.

Se absorbe muy bien vía oral alcanzando su concentración sérica máxima a las 4-7 horas, la unión a proteínas es de un 99%. Su metabolismo es hepático ejerciendo la acción principal la vía del CYP3A4 que da lugar al metabolito más importante el N-desmetiltamoxifen. La eliminación se produce fundamentalmente por heces, y el

aclaramiento plasmático es bifásico lo que explica el tiempo de vida media comprendido desde 7 horas hasta 7 días.

Los principales efectos secundarios son los sofocos, retención de líquidos, náuseas, erupción cutánea, hemorragia vaginal, flujo vaginal, fatiga y dolor óseo que aparece los primeros días y suele remitir. Debido a su mecanismo de acción puede producir cáncer de endometrio; de ahí que se limite su uso a 5 años.

- *Bloqueadores selectivos del receptor estrogénico (SERD)*

Fulvestrant ⁷⁵

Está indicado para tratamiento de cáncer de mama avanzado o metastásico con receptor hormonal positivo en mujeres postmenopáusicas, se utiliza solo o en combinación con otras terapias.

Es un antagonista puro de los receptores estrogénicos. Se une a ellos con una afinidad similar a la del estradiol. Al hacerlo cambia la conformación del receptor, impide la dimerización del mismo y la emigración del citoplasma al núcleo, de esta manera se favorece la degradación de los receptores estrogénicos, y así consigue bloquear la transcripción del gen de estrógenos, inhibe las regiones AF1 y AF2, y la aromatasa. Produce un efecto antiestrogénico puro en la mama y en el útero.

La vía de administración es intramuscular, después de su inyección se absorbe lentamente y mantiene concentraciones plasmáticas de al menos 28 días después de su administración. Presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas (99%) y su metabolismo incluye distintas combinaciones de vías posibles de biotransformación análogas a los esteroides endógenos. Se elimina de manera rápida vía hepatobiliar por heces.

Los principales efectos secundarios son gastrointestinales: náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea y dolor abdominal, así mismo es frecuente la aparición de cefalea, sofocos, dolor articular y musculoesquelético, infección del tracto urinario, anorexia, elevación de los enzimas hepáticos, astenia, reacciones de hipersensibilidad y reacciones en zona de inyección.

V.2.2.2 Inhibidores de aromatasa

Los inhibidores de aromatasa son fármacos que detienen la formación de estradiol al intervenir con la enzima aromatasa.

Actúan disminuyendo los niveles de estrógeno al impedir que la aromatasa, enzima del tejido adiposo, transforme los andrógenos a estrógenos. Es ineficaz en estrógenos a nivel de los ovarios, dado que éstos son los principales productores de estrógeno, estos compuestos son de utilidad en mujeres postmenopáusicas, en las que la principal fuente de estrógenos es la conversión de andrógenos a estrógenos por la aromatasa de los tejidos periféricos.

Pueden actuar de manera específica fijándose al sitio de la enzima inactivándola de manera irreversible; también conocidos como inactivadores de aromatasa o de manera inespecífica si se fija de forma competitiva al cit P-450 por una unión reversible.

- *Inhibidores de la aromatasa tipo I o inactivadores de la aromatasa*

Exemestano ⁷⁶

Relacionado estructuralmente con el sustrato natural androstenodiona está indicado principalmente en cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas tras fracaso con otras terapias antiestrogénica o con una disminución de la actividad inhibitoria de aromatasa que el conjugado original. Además, está indicado en cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas con receptores estrógeno positivos sólo o en combinación con otras terapias. En mujeres postmenopáusicas la aromatasa es la principal causante de la obtención de estrógenos a través de la transformación de los andrógenos en tejidos periféricos.

El exemestano se une a la aromatasa y es procesado por ésta para unirse de manera irreversible a su centro activo y así causar su inactivación; de esta manera la enzima no va a estar disponible para el sustrato natural, sería necesaria la nueva síntesis de la enzima para recuperar la actividad enzimática. De esta forma, con la administración de este fármaco se consigue finalmente que la concentración de estrógenos circulantes sea significativamente menor en mujeres postmenopáusicas.

La administración se realiza vía oral, tras una rápida absorción, se une a proteínas plasmáticas en un 90%, y con un tiempo de vida media de 24 horas. En su metabolismo sufre oxidación y reducción según las posiciones en su estructura química y la

consiguiente formación de metabolitos secundarios, que van a ser inactivos. La excreción se lleva a cabo por orina y heces.

Los efectos secundarios más frecuentes son insomnio, cefalea, sofocos, náuseas, aumento de la sudoración, dolor articular y musculoesquelético y fatiga.

El exemestano, a diferencia de los inhibidores de aromatasa tipo II, evita las pérdidas de masa ósea y reduce las concentraciones de colesterol y LDL-colesterol.

- *Inhibidores de aromatasa tipo II*

Son altamente selectivos y no esteroideos, carecen de actividad estrogénica, androgénica y progestágena. Su mecanismo de acción se basa en la unión reversible a la aromatasa mediante la unión de un heteroátomo que presentan en su estructura que permite la unión al hierro de anillo hemo del Cit P-450. Esto impide la conversión de andrógenos en estrógenos, pero sin tener efecto sobre otros esteroides.

Anastrozol ⁷⁷

Está indicado en cáncer de mama tardío en mujeres postmenopáusicas con receptor hormonal positivo y en tratamiento adyuvante de cáncer de mama invasivo en estadios iniciales.

La vía de administración es oral, la absorción es rápida y alcanza concentraciones plasmáticas máximas a las dos horas de la administración en ayunas ya que el alimento reduciría la velocidad de ésta. Presenta un porcentaje de unión a proteínas plasmáticas de un 40% y un tiempo de vida media de 40-50 horas. El metabolismo se produce por cit P-450, los metabolitos se excretan principalmente por vía renal.

Los efectos secundarios más frecuentes son los gastrointestinales principalmente las náuseas, cefalea, sofocos, erupción cutánea, osteoporosis, rigidez articular, artritis y astenia.

Letrozol ⁷⁸

En este fármaco tanto las indicaciones como los efectos secundarios son semejantes a los del anastrozol.

Se administra vía oral, tiene una absorción rápida y completa desde el tracto gastrointestinal que ve disminuida la velocidad en presencia de alimentos. Se une a proteínas plasmáticas en un 60%, y tiene una semivida de eliminación de dos días. Presenta igual metabolización y excreción que el anastrozol citado anteriormente.

V.2.2.3 Progestágenos

Este grupo de fármacos presentan un mecanismo de acción poco preciso y cuyo efecto es dependiente de la dosis administrada, actúan de manera múltiple disminuyendo los estrógenos.

Acetato de megestrol ⁷⁹

Está indicado en paliativo de cáncer de mama y endometrio.

El mecanismo por el cual tiene efectos antineoplásicos no se conoce bien, aunque es probable que se deba a un efecto negativo sobre las células cancerosas, producido por el megestrol al suprimir la hormona luteinizante. Aumenta el metabolismo de los estrógenos disminuyendo las concentraciones plasmáticas y, por tanto, suprimiendo el crecimiento de tumores estrógeno dependientes, no tiene actividad andrógena. Asimismo, estimula la diferenciación y mantenimiento del tejido endometrial.

Su administración es vía oral, se absorbe rápidamente, presentan una vida media de 20 horas, se metaboliza en el hígado totalmente y la eliminación es por las heces.

El principal efecto secundario es el aumento de apetito y ganancia de peso; esto es debido a sus efectos metabólicos y estimulantes del apetito, interfiere con la caquexia, hormona que inhibe enzimas lipogénicos de los adipocitos y está sobre expresada en pacientes con cáncer. Debido a esto otra indicación de este fármaco y más frecuente es en el síndrome de caquexia-anorexia causado por cáncer avanzado.

También son frecuentes los efectos secundarios náuseas, vómitos y pirosis.

V.2.2.4 Análogos de LHRH (hormona liberadora de hormona luteinizante)

La secreción fisiológica de esta hormona por el hipotálamo a dosis bajas activa la secreción de gonadotropinas hipofisarias, FSH (hormona folículo estimulante) y LH (hormona luteinizante), una infusión mantenida de esta o de sus análogos produce la inhibición de la función hipofisogonadal, lo que va a generar niveles plasmáticos de andrógenos similares a los individuos castrados en el caso de hombres y niveles de estrógenos similares a postmenopáusicas en mujeres. Esta disminución hormonal es reversible cuando cesa el tratamiento.

Este tipo de fármacos presentan una serie de efectos secundarios que son comunes a todos ellos y son debidos a la disminución de los niveles de estas hormonas: sofocos y aumento de peso en mujeres, así como disminución de la libido e impotencia en los hombres, según el fármaco aparecen otros efectos secundarios característicos que se detallan a continuación.

- *Agonistas de LHRH*

Su función principal es producir la disminución de LH Y FSH. Al principio se produce una acción estimuladora y el nivel de éstos aumenta, pero pasada una semana aproximadamente, el agonista disminuye rápidamente. Para contrarrestar este efecto, se administran simultáneamente antiandrógenos o algún fármaco inhibidor de la síntesis de testosterona.

En la administración crónica de estos compuestos a varones, disminuyen significativamente los niveles de andrógenos (testosterona y dihidrotestosterona), así como la disminución del tamaño de la próstata en pacientes con carcinoma prostático, lo que mejorará la sintomatología. En mujeres, la disminución de FSH y LH produce la detención de producción estrógenos (estradiol y estrona).

Goserelina⁸⁰

La indicación principal es tratamiento paliativo cáncer de mama avanzado, tratamiento precoz cáncer de mama en pacientes pre- y peri- menopaúsicas y cáncer de próstata avanzado. Es un implante de liberación prolongada cuya administración es vía subcutánea en la pared anterior del abdomen.

La forma de administración es implante vía subcutánea, presenta una escasa unión a proteínas plasmáticas y el tiempo de vida media es entre 2 y 4 horas. El metabolismo hepático y la excreción es a través de vía urinaria.

Se destaca como efecto secundario en hombres la disfunción eréctil y en mujeres la sequedad vulvo-vaginal y aumento del tamaño de la mama. En ambos son comunes los sofocos, hiperhidrosis, acné, disminución de la libido y reacción en el lugar de la inyección.

Acetato de leuprorelina⁸¹

Está indicado en tratamiento paliativo de cáncer de próstata avanzado hormonodependiente.

La administración es vía subcutánea o intramuscular de liberación prolongada, no hay estudios sobre el metabolismo y excreción de este fármaco.

Los efectos secundarios más frecuentes además de los comunes a los análogos LHRH son los sofocos, fatiga, astenia, hiperhidrosis, náuseas y dolor óseo.

Triptorelina^{82,83}

Las indicaciones son tratamiento cáncer de próstata hormonodependiente avanzado o metastásico, solo o en combinación y cáncer de mama hormonodependiente solo o combinado con otros fármacos.

La administración es intramuscular, el metabolismo parece ser a través del citocromo P450 y la excreción es renal y hepática

Los principales efectos secundarios son los relacionados con la supresión de testosterona la impotencia y disminución de la libido. Además, son frecuentes la astenia, dolor de huesos y articulaciones, sensación de hormigueo, hemorragias ginecológicas, hiperhidrosis, sofocos y parestesia.

Buserelina⁸⁴

Está indicado en cáncer de próstata avanzado hormonodependiente, siempre que no se haya realizado orquiectomía bilateral.

La vía de administración en este caso puede ser subcutánea en la pared abdominal o implante subcutáneo. Su metabolización tiene lugar en el hígado mediante peptidasas, y en los riñones, así como, en el tracto gastrointestinal. La vida media varía en función de la vía de administración siendo 80-120 minutos en el caso de administración subcutánea, 1-2 horas nasal y 50-80 intravenosa. Su excreción es vía renal y biliar.

Los efectos secundarios característicos de este fármaco son: sofocos, dolor de cabeza, impotencia, disminución de la libido, cambios de humor, dolor en el lugar de inyección depresión y dolor óseo especialmente en pacientes con metástasis.

- *Antagonistas LHRH*

Los antagonistas de esta hormona actúan de manera selectiva sobre el receptor tipo I compitiendo con la hormona natural, pero sin causar aumento inicial de liberación de hormona por lo que no causan exacerbación inicial del tumor y el aumento de los niveles de andrógenos y estrógenos como lo hacen los agonistas, por tanto, la acción inhibitoria es inmediata.

Degarelix ⁸⁵

Indicado en tratamiento de cáncer de próstata avanzado hormonodependiente.

Se une de forma competitiva y reversible a los receptores pituitarios de GnRH ejerciendo la acción especificada anteriormente. Se administra vía subcutánea en la pared abdominal, tiene una semivida alta una unión a proteínas del 90%. Su metabolismo es hepatobiliar y se elimina por las heces.

Es muy común como efecto secundario lo sofocos y reacción en la zona de la inyección, también es frecuente la anemia, aumento de peso, insomnio, mareos, cefaleas, diarrea, náuseas, disfunción eréctil, fatiga, fiebre, ginecomastia, síndrome pseudogripal, dolor musculoesquelético, hiperhidrosis y aumento de las transaminasas hepáticas.

V.2.2.5 Antiandrógenos

Es un grupo de fármacos que impiden la acción de los andrógenos por distintos mecanismos de acción expuestos a continuación.

- *Antagonista de receptores*

Su función es la inhibición de la acción de los andrógenos sobre la célula diana, debido a que bloquean la fijación de andrógenos, tanto testosterona como dihidrotestosterona (DHT), al receptor androgénico del citoplasma y probablemente también interfieren en la fijación de este complejo receptor-andrógeno al sitio específico del núcleo donde deben ejercer su acción, inhibiendo así su capacidad de transcribir los genes sensibles a andrógenos. Como consecuencia de la acción antagonista: reducen el tamaño de los órganos dependientes de andrógenos en especial próstata y vesículas seminales, inhiben la espermatogénesis, reducen la libido y pueden producir ginecomastia. El

bloqueo de receptores androgénicos en el hipotálamo-hipófisis ocasiona un aumento de la LH y, por tanto, de la testosterona ⁸⁶.

Se dividen en puros o no esteroideos y esteroideos, se describen a continuación con más detalle.

Puros o no esteroideos

Flutamida ⁸⁷

Está indicada en tratamiento de cáncer de próstata avanzado en monoterapia, en combinación con agonistas LHRH en tratamiento inicial, terapia adyuvante en pacientes en tratamiento con LHRH o castrados quirúrgicamente para contrarrestar sus efectos. El aumento de LH no va a ser elevado ya que no atraviesa la BHE totalmente.

Se administra vía oral y se absorbe rápidamente obteniéndose niveles plasmáticos 1-2 horas después. Presenta una unión a proteínas de 94-96% y metabolización rápida generando varios metabolitos entre los que se encuentra mayoritariamente la hidroxiflutamida. El tiempo de vida media de eliminación son dos horas y la eliminación se realiza a través de las heces y la orina.

Los efectos secundarios más comunes son aumento del apetito, insomnio, náuseas, vómitos, diarrea, somnolencia, cansancio, ginecomastia y sensibilidad mamaria, trastornos hepatobiliares, y en combinación con otras terapias es común la disminución de la libido, impotencia y sofocos.

Bicalutamida ⁸⁸

Está indicado en cáncer de próstata avanzado sólo o en combinación con radioterapia o prostactectomía radical y en cáncer de próstata avanzado en combinación con análogos LHRH o castración quirúrgica.

Su administración es vía oral, presenta una alta unión a proteínas su metabolismo amplio vía oxidación y glucuronidación, su tiempo de vida media es de 6 días y su eliminación renal y biliar.

Las reacciones adversas van a variar en función de la dosificación administrada al paciente. Son frecuentes la anemia, mareos, dolor abdominal, estreñimiento, náuseas, sofoco, exantema, astenia, ginecomastia, sensibilidad mamaria y edema.

Enzalutamida ⁸⁹

Presenta como estructura química 4-[3-[4-ciano-3-(trifluorometil) fenil]-5,5-dimetil-4-oxo-2-sulfanilideneimidazolidin-1-il]-2-fluoro-N-metilbenzamida. Está indicado en cáncer de próstata no metastásico resistente a castración, cáncer de próstata metastásico tras fracaso con otras terapias o progresión de la enfermedad durante el tratamiento con otras terapias (docetaxel).

Se une al receptor androgénico con una afinidad 5 veces mayor que la bicalutamida. Se administra vía oral y la concentración plasmática máxima se alcanza 1-2 horas después de su administración, presenta una unión a proteínas plasmáticas de un 97% y un amplio metabolismo y su eliminación es en orina y heces.

Los principales efectos secundarios son astenia, fatiga, ansiedad, cefalea, amnesia, síndrome piernas inquietas, ginecomastia, sofocos, hipertensión, piel seca, prurito y fracturas.

Esteroides

Acetato de ciproterona ⁹⁰

Está indicado en tratamiento del carcinoma avanzado de próstata hormomodependiente. Debido a su estructura actúa como agonista adrenérgico parcial, presentando también actividad gestágena y glucocorticoide.

Su administración es vía oral con una biodisponibilidad del 88%, su nivel máximo se alcanza a las 3 horas de la ingesta y su fijación a proteínas es elevada, se metaboliza por varias vías entre las que se incluye oxidación y conjugación y se elimina por la orina y la bilis.

Sus principales reacciones adversas son la disminución de la libido, disfunción eréctil, alteraciones en el peso, depresión, alteraciones hepáticas y la inhibición reversible de la espermatogénesis.

- *Inhibidores de 17 alfa-hidroxilasa/ 17-20 liasa*

Abiraterona ⁹¹

Su principal indicación es el cáncer de próstata hormonosensible metastásico, cáncer de próstata metastásico resistente a castración que han fracasado con otros tratamientos o ha progresado la enfermedad durante el tratamiento con docetaxel.

Es un inhibidor potente, selectivo e irreversible de la enzima CYP17a1, que convierte la pregnelona y progesterona en deshidroepiandrosterona y androstenodiona, bloqueando la síntesis de andrógenos en las suprarrenales y en las propias células prostáticas, y bloqueando totalmente de esta manera el crecimiento tumoral dependiente de andrógenos. De igual modo inhibe al bloquear este enzima la síntesis de 5-DHT por la vía “puerta de atrás” que permite generarla sin pasar previamente por las otras. Es necesario que sea administrada en varones castrados para que no se vea compensada esta supresión con el efecto de la LH.

Se administra vía oral como profármaco (acetato de abiraterona) activándose por medio de una esterasa; su administración es necesariamente en ayunas para impedir el aumento de la absorción y alteración de las concentraciones, la concentración plasmática máxima son 2 horas. Presenta una unión a proteínas plasmáticas de un 99,8%, se distribuye bien a tejidos periféricos, su metabolismo es en el hígado produciéndose reacciones de sulfatación, oxidación e hidroxilación. La eliminación es mediante heces y orina.

Los principales efectos secundarios son la infección urinaria, hipopotasemia, hipertensión, diarrea, trastornos hepatobiliares y edema periférico.

V.2.3 Terapia de soporte

En los últimos tiempos las terapias oncológicas han avanzado, generándose nuevos fármacos y desarrollándose nuevos esquemas de tratamiento, paralelo a ello se generan mecanismos de toxicidad, por ello es importante el diseño de protocolos para controlar estos efectos y poder continuar con el tratamiento.

Esta terapia engloba todas las estrategias implicadas en la prevención y tratamiento de complicaciones producidas durante el proceso oncológico derivadas tanto de la propia enfermedad como debidas al tratamiento.

Dentro de este bloque se engloban numerosos fármacos, a continuación, se exponen los más frecuentes.

V.2.3.1 Fármacos contra el dolor

El dolor en el paciente oncológico se considera primordial en cuanto a rapidez de tratamiento. Para tratar el dolor correctamente es necesario hacer una evaluación profunda de éste, tanto clínica como física y posteriormente realizar un seguimiento.

La terapéutica contra el dolor consiste en aliviar al paciente, para ello se busca la causa del dolor y si es posible se soluciona, en el caso de que esto no sea posible se valoran las distintas opciones terapéuticas teniendo en cuenta la rapidez con la que actúan.

Según el tipo de dolor del paciente existen unas pautas distintas a seguir, lo primero será determinar el tipo de dolor que presenta y el grado de este ⁹². En términos generales, el tratamiento del dolor oncológico se basa en el uso de analgésicos y co-analgésicos según la escala analgésica de la O.M.S. (v. figura 5). Con dicha escala se puede obtener un buen control del dolor en cerca del 80% de los casos.

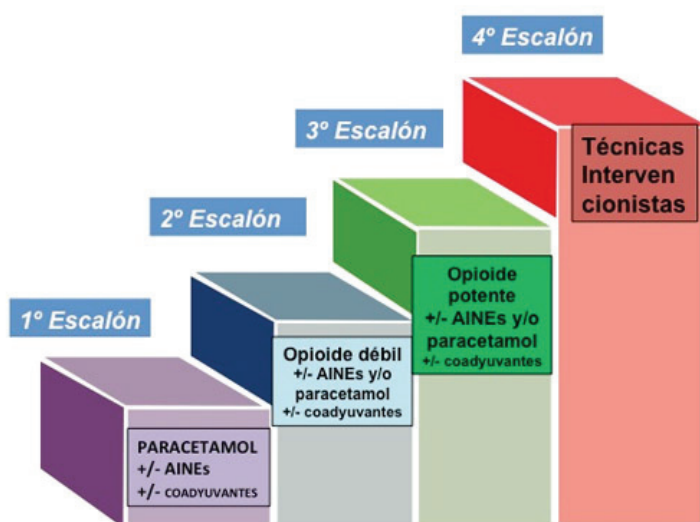
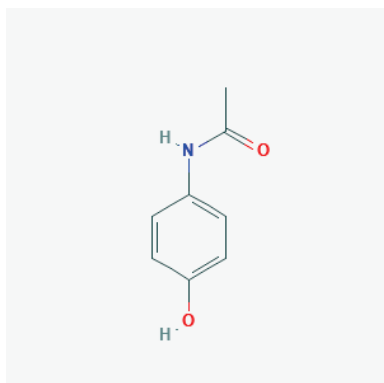


Figura 5: Escalera analgésica según la OMS ⁹³

Primer escalón

Incluye fármacos indicados en dolor leve o moderado. En este grupo se encuentran los analgésicos no opioides, a los que se añaden fármacos coadyuvantes si no se logra controlar el dolor o aumenta. A continuación, se exponen los más empleados en este grupo:

Paracetamol ^{94,95}



N-(4-hidroxifenil) acetamida ⁹⁶

Está indicado en el tratamiento de dolor de leve a moderado.

Es un inhibidor no selectivo de las ciclooxigenasas (COX), con actividad analgésica y antipirética, se considera un AINE atípico ya que tiene un efecto antiinflamatorio muy bajo. Su mecanismo de acción es mal conocido todavía, se sabe que actúa a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC), y en menor grado, bloqueando la generación del impulso doloroso a nivel periférico.

Se puede administrar vía rectal, oral e intravenosa, su metabolismo presenta un efecto de primer paso hepático, es metabolizado fundamentalmente en el hígado y se elimina principalmente por orina.

El principal efecto secundario es la hepatotoxicidad que es dependiente de la dosis.

Aines ⁹⁷

En este grupo están incluidos un grupo de fármacos con actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria de distinta eficacia según el fármaco. Su mecanismo de acción es en los tejidos periféricos inhibiendo la COX1 y COX 2, y sobre el sistema nervioso central por inhibición de la COX2 y por sensibilización espinal estimulando las aferencias nociceptivas periféricas.

Presenta distintas vías de administración con liberaciones distintas lo que facilita el abordaje del dolor en las correspondientes situaciones.

Los principales efectos secundarios que presentan son los gastrointestinales: úlceras, hemorragia, perforación, pirosis y dispepsia. También puede presentar toxicidad renal, y por tanto insuficiencia renal, síndrome nefrótico, nefritis intersticial y necrosis papilar,

asimismo otros efectos secundarios que pueden aparecer son broncoespasmo, reacciones de hipersensibilidad y alteraciones en la coagulación.

Segundo escalón

Se encuentran los fármacos indicados en dolor moderado a grave. Se incluyen en este grupo los analgésicos opiáceos débiles (codeína, tramadol) detallados posteriormente, estos pueden ser complementados en caso necesario con analgésicos no opiáceos y con otros coadyuvantes del dolor.

Tercer escalón

Recoge los fármacos prescritos en caso de dolor intenso o que no remite con las terapias mencionadas anteriormente. En este grupo se encuentran los analgésicos opiáceos potentes a los que se les puede añadir los no opiáceos y otros coadyuvantes del dolor.

A continuación, se describen los distintos opioides utilizados con frecuencia en tratamiento del dolor en pacientes oncológicos.

A- Agonistas opioides puros

Alivia el dolor tanto agudo como crónico independientemente de la localización. Esta analgesia es debida a la acción del fármaco sobre los receptores situados en distintos puntos del sistema nervioso central, especialmente los receptores μ , tanto del sistema aferente que transporta la información nociceptiva como del eferente que la organiza. También actúa a nivel límbico y cortical donde se encuentran gran cantidad de receptores opioides, por lo que no sólo disminuyen o suprimen la sensibilidad dolorosa, sino que se disminuye la percepción del dolor.

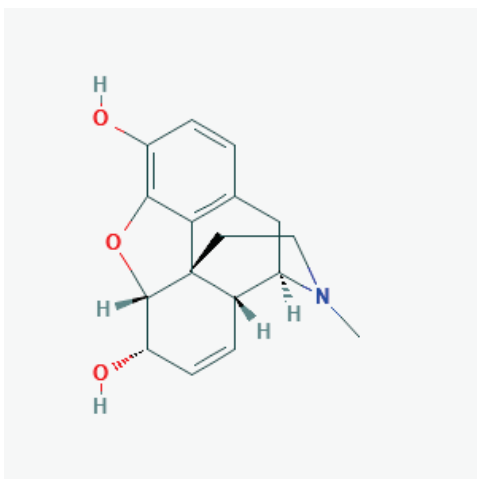
Es frecuente que los opioides desarrollen tolerancia, lo que va a repercutir en una disminución del efecto del fármaco o un acortamiento en la duración de éste, lo que lleva a la necesidad de aumentar la dosis. Esta tolerancia también repercute en los efectos secundarios, aunque no en todos.

Los principales efectos secundarios de este tipo de fármacos son los gastrointestinales: náuseas, vómitos y estreñimiento, también es común que aparezca somnolencia,

inestabilidad y depresión respiratoria. En ocasiones se presenta prurito, retención de líquidos, hipotensión postural, sequedad de boca, mioclonias y efectos cardiotóxicos. Hay que tener en cuenta que pueden alterar la biodisponibilidad de otros fármacos, así como la inhibición del metabolismo mediante el CYP2D6. Tiene múltiples vías de administración, así como formas farmacéuticas de liberación controlada, esto facilita cubrir las necesidades de los pacientes según el tipo de dolor y el grado en que se encuentre la enfermedad.

A continuación, se pasan a describir los agonistas opioides puros más utilizados a nivel oncológico para paliar el dolor, comenzando con la morfina que es el fármaco opiáceo de referencia.

Morfina ^{98,99}



(4 *R*, 4 *a* *R*, 7 *S*, 7 *a* *R*, 12 *b* *S*) -3-metil-2,4,4 *a*, 7,7 *a*, 13-hexahidro-1 *H* -4,12-metanobenzofuro [3, 2-*e*] isoquinolin-7,9-diol ¹⁰⁰

Es un alcaloide pentacíclico fenantrénico presente en el opio extraído de *Papaver somniferum*.

Su aplicación terapéutica más relevante es el tratamiento del dolor, de distinta intensidad y etiología: intenso, postoperatorio inmediato, dolor crónico y dolor asociado a infarto de miocardio, además se emplea en disnea asociada a insuficiencia ventricular izquierda y edema pulmonar, y en ansiedad secundaria a cirugía.

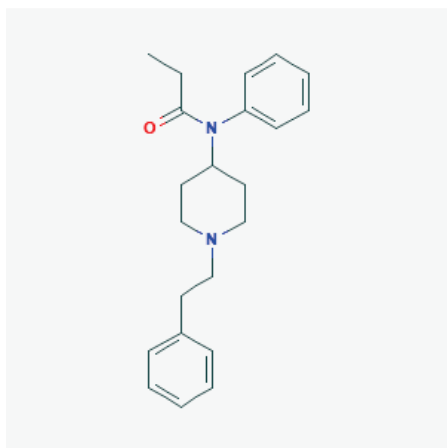
Actúa como agonista opioide de los receptores situados en el sistema nervioso central, principalmente activa y potencia los receptores μ y en menor grado los kappa (κ).

Presenta varias formas farmacéuticas (subcutánea, intramuscular, intravenosa, oral), lo que permite controlar su liberación ello facilitará el tratamiento individualizado del

paciente. La vía de elección inicial es la oral combinando una de liberación inmediata para adecuar la dosis y otra de liberación modificada para el mantenimiento ¹⁰¹.

Los principales efectos secundarios son los trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, estreñimiento, anorexia, dolor abdominal, sequedad de boca), trastornos del sistema nervioso (somnolencia, desorientación, sudoración, euforia, cefalea, contracciones musculares involuntarias y tolerancia, dándose este último en tratamientos prolongados), alteraciones cutáneas (hiperhidrosis, rash) y otros efectos como astenia, malestar y prurito.

Fentanilo ^{102, 103, 104, 105}



N- fenil- *N* - [1- (2-feniletil) piperidin-4-il] propanamida ¹⁰⁶

Derivado de la fenilpiperidina con estructura bicíclica. Es un agonista opioide como se ha indicado anteriormente. Está indicado en analgesia y sedación, se elige la forma farmacéutica adecuada a la necesidad del paciente, a continuación, se reúnen las distintas opciones.

Se caracteriza por su elevada liposolubilidad, así como su potencia como analgésico, que es de 50 a 150 veces mayor que la de la morfina. Su acción es más rápida en comparación con la morfina, pero de duración más corta. Tiene múltiples vías de administración: intravenosa, intramuscular, transmucosa, transdérmica, nasal, epidural o intratecal. A continuación, se describen las formas más empleadas en dolor oncológico.

Los principales efectos secundarios que producen son gastrointestinales como náuseas y vómitos, mientras que el estreñimiento es menor que con otros fármacos de este grupo, también es muy frecuente la somnolencia, mareos y cefalea.

Otros efectos secundarios frecuentes que producen son: dificultad respiratoria, sudoración, fatiga, desorientación, disgeusia, epistaxis, rinorrea, molestias nasales y prurito.

- Fentanilo transdérmico

Está indicado en dolor crónico en situaciones en las que sólo es controlable con opiáceos. La vía de administración es mediante parches, una vez retirado el parche las concentraciones séricas van disminuyendo progresivamente.

Es útil en casos de pacientes con incapacidad de ingerir, imposibilidad de seguir la posología en casos de morfina oral ya sea por los efectos secundarios que produce o por características personales del paciente, y también en obstrucción intestinal o biliar y en pacientes con insuficiencia renal. Las reacciones adversas que puedan aparecer persisten varias horas una vez retirado el parche.

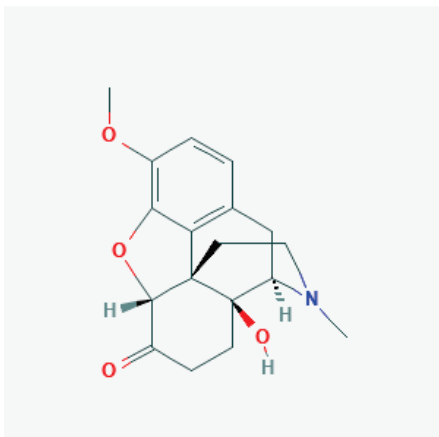
- Citrato de fentanilo oral sublingual

Se administra por vía transmucosa en comprimidos para chupar. Indicado en agudizaciones de dolor crónico oncológico en paciente que ya están siendo tratados con opiáceos

- Fentanilo intranasal

Indicado en agudizaciones de dolor crónico oncológico en pacientes que ya están siendo tratados con opiáceos.

Oxicodona ¹⁰⁷



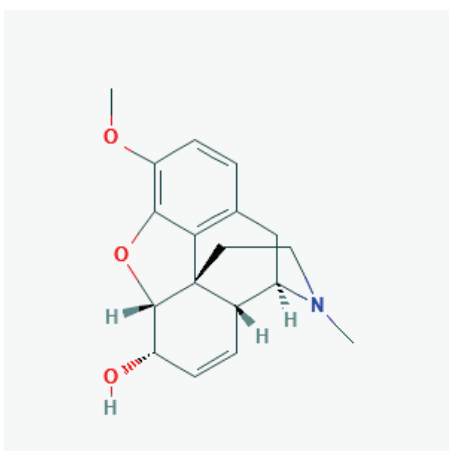
(4 *R*, 4 *a* *S*, 7 *a* *R*, 12 *b* *S*) -4 *a* -hidroxi-9-metoxi-3-metil-2,4,5,6,7 *a*, 13-hexahidro-1 *H* -4, 12-metanobenzofuro [3,2-*e*] isoquinolin-7-ona ¹⁰⁸

Es un derivado sintético de la tebaína., cuya indicación principal es el dolor crónico.

La Oxicodona es un agonista opioide, que se administra con formas de liberación lenta y rápida.

Sus principales efectos secundarios disminución del apetito, pesadillas, ansiedad, confusión, depresión, insomnio, nerviosismo, mareos, dolor de cabeza, somnolencia, temblor, letargia, disnea, broncoespasmo, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, sequedad de boca, dispepsia, prurito, hiperhidrosis, alteraciones urinarias, astenia, fiebre y fatiga.

Codeína ¹⁰⁹

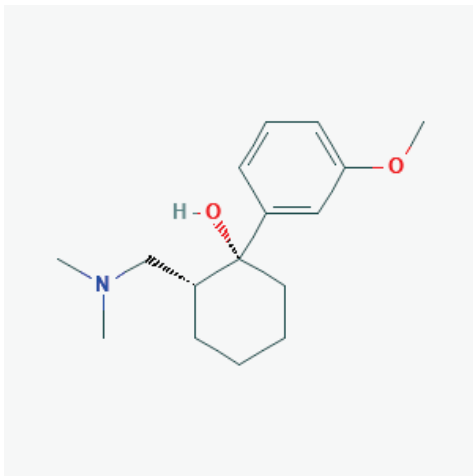


(4 *R*, 4 *a* *R*, 7 *S*, 7 *a* *R*, 12 *b* *S*) -9-metoxi-3-metil-2,4,4 *a*, 7,7 *a*, 13-hexahidro-1 *H* -4,12 -metanobenzofuro [3,2-*e*] isoquinolin-7-ol ¹¹⁰

Normalmente se utilizan acompañando a los AINES para potenciar el efecto analgésico, también es útil utilizado en tratamiento de tos improductiva. Presentan menor afinidad por los receptores opioides que otros agonistas opioides, por lo que su potencia analgésica también será menor.

El principal efecto secundario que produce y el más frecuente es el estreñimiento, lo que hará necesario el uso de este con un laxante asociado.

Tramadol ¹¹¹



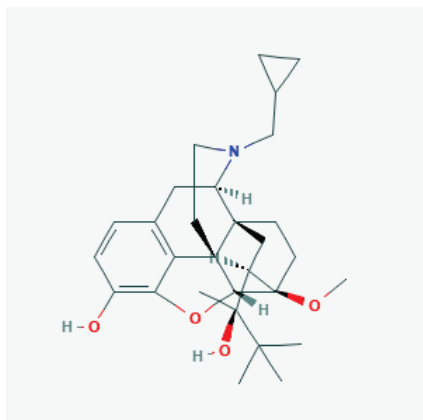
(1 *R*, 2 *R*) -2 - [(dimetilamino) metil] -1- (3-metoxifenil) ciclohexan-1-o ¹¹²

Está indicada en tratamiento de dolor de moderado a severo. Al igual que la codeína presenta menor afinidad por los receptores opioides, que es mayor por los receptores μ , lo que se ve reflejado en la potencia analgésica.

Los efectos secundarios más característicos son los vértigos y náuseas, además puede producirse síndrome de dependencia.

B- Agonista parcial

Buprenorfina transdérmica ¹¹³



(1 *S*, 2 *S*, 6 *R*, 14 *R*, 15 *R*, 16 *R*) -5- (ciclopropilmetil) -16 - [(2 *S*) -2-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il] -15 -metoxi-13-oxa-5-azahexaciclo [13.2.2.1 ^{2,8}.0 ^{1,6}.0 ^{2,14}.0 ^{12,20}] ica-8 (20), 9,11-trien-11-ol ¹¹⁴

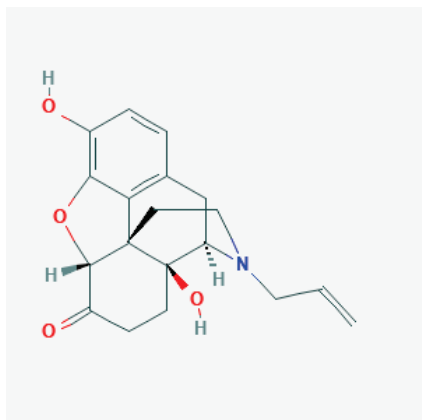
Está indicado en dolor moderado o intenso, la analgesia que producen es duradera, en dolor agudo no se utiliza.

Su acción se debe principalmente actividad agonista sobre los receptores μ y antagonista sobre los kappa. Es poco frecuente que aparezca dependencia en cuyo caso sería en menor grado que con los agonistas puros y de manera más lenta. No obstante, no pueden excluirse los efectos de abstinencia al retirar el fármaco en casos de uso prolongado de éste, que serán similares a los que aparecen al retirar un opioide. Los efectos secundarios son similares a los agonistas opioides puros, aunque el estreñimiento y la depresión respiratoria a penas se dan.

Las reacciones más frecuentes son las náuseas, prurito y el edema.

C- Antagonista puro

Naloxona ^{115,102}



(4 *R*, 4 *a* *S*, 7 *a* *R*, 12 *b* *S*) -4 *a*, 9-dihidroxi-3-prop-2-enil-2,4,5,6,7 *a*, 13-hexahidro-1 *H* - 4,12-metanobenzofuro [3,2-*e*] isoquinolin-7-ona ¹¹⁶

Antagoniza la acción tanto de fármacos opiáceos como la de los péptidos opioides endógenos y exógenos.

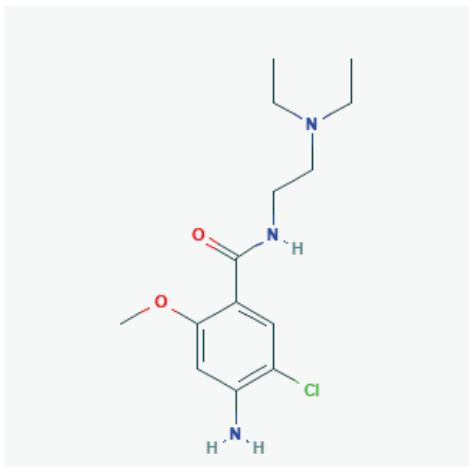
Se utiliza vía parenteral para revertir parcial o totalmente la depresión respiratoria inducida por opiáceos naturales o sintéticos, así como en intoxicaciones por opiáceos. Su principal efecto secundario es la cardiotoxicidad. En algunas ocasiones se pueden producir alteraciones gastrointestinales, convulsiones y parestesias.

Existen asociaciones de naltrexona en bajas concentraciones a oxicodona vía oral, la naloxona se absorbe en muy baja concentración vía oral por lo que no antagonizaría el efecto del opiáceo, sin embargo, reduce considerablemente el estreñimiento que este produce, bloqueando la acción de la oxicodona en los receptores que se encuentran el intestino.

V.2.3.2 Fármacos antieméticos

La finalidad de estos fármacos es prevenir o suprimir las náuseas y vómitos completamente. A continuación, se detallan los distintos antieméticos empleados en oncología: se consideran de índice terapéutico bajo, los antagonistas de la dopamina, los neurolépticos, ansiolíticos y cannabinoide, y de índice terapéutico alto los antagonistas de receptores de serotonina y los corticoides.

Metoclopramida ¹¹⁷



4-amino-5-cloro- *N* - [2- (dietilamino) etil] -2-metoxibenzamida ¹¹⁸

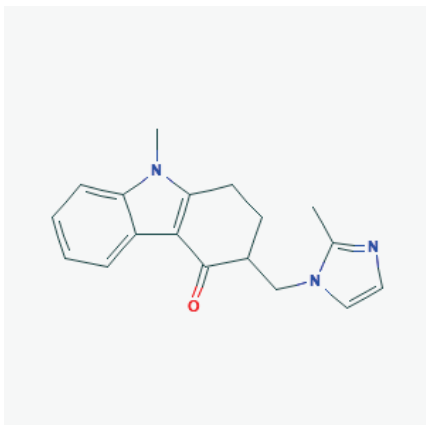
Indicado en prevención y tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia y en tratamiento de náuseas y vómitos en migrañas.

Presenta distintos mecanismos de acción según la dosis utilizada, en el vómito inducido por fármacos quimioterápicos y radioterapia en los que se usan dosis altas de este fármaco actúa como antagonista de receptores serotoninérgicos 5-HT₃ y agonista de los receptores 5-HT₄, a dosis convencionales actúa como antagonista de los receptores D₂, estos fármacos pueden presentar también acción procinética.

La vía de administración es oral, intramuscular o intravenosa según el grado de emesis que presente el paciente, puede administrarse solo o en combinación con corticoides o benzodiacepinas para potenciar el efecto.

Los principales efectos secundarios son diarrea, astenia, somnolencia, reacciones extrapiramidales, depresión, hipotensión, parkinsonismo y acatisia.

Ondansetrón ¹¹⁹



9-metil-3 - [(2-metilimidazol-1-il) metil] -2,3-dihidro-1 *H* -carbazol-4-ona ¹²⁰

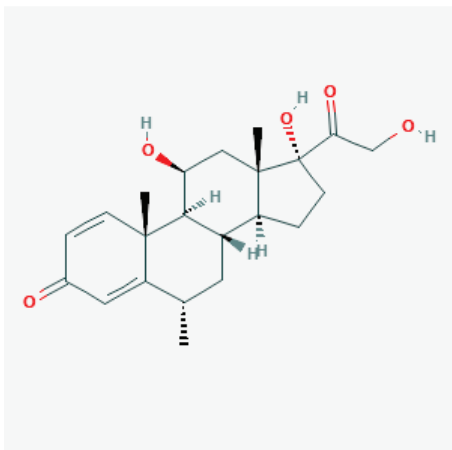
Indicados en tratamiento y prevención de vómitos y náuseas producidos por tratamiento quimioterápico y radioterápico y en prevención y náuseas y vómitos postoperatorio.

Ondansetrón bloquea selectivamente los receptores 5-HT₃ tanto centrales, en la zona de activación de los quimiorreceptores, como periféricos en los terminales del nervio vago de los intestinos. No afectan a los D₂, ni los muscarínicos ni histamínicos. El tubo digestivo presenta abundancia de estos receptores por lo que mejoran o previenen los síntomas gastrointestinales debidos al tratamiento oncológico.

Los efectos secundarios principales de este grupo de fármacos son la cefalea, estreñimiento, sensación de calor y enrojecimiento y reacción en la zona de administración.

En ocasiones en vez de ondansetrón se utiliza granisetron con un perfil similar. Son antieméticos más potentes que además pueden administrarse junto con corticoides para potenciar el efecto.

Metilprednisolona ¹²³

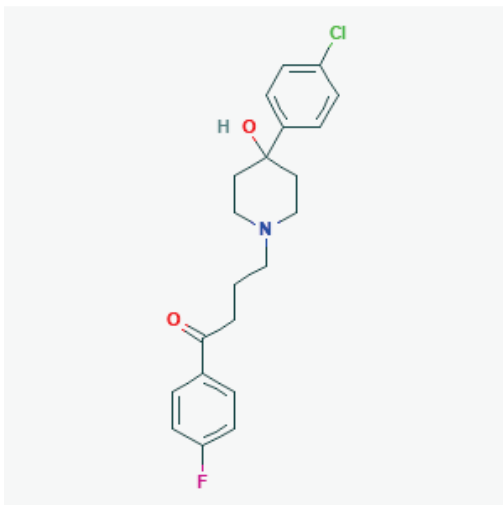


(6 *S*, 8 *S*, 9 *S*, 10 *R*, 11 *S*, 13 *S*, 14 *S*, 17 *R*) -11,17-dihidroxi-17- (2-hidroxiacetil) - 6,10,13-trimetil-7, 8,9,11,12,14,15,16-octahidro- 6*H* -ciclopenta [a] fenantren-3-ona ¹²⁴

Se emplea como coadyuvante en tratamientos con citostáticos y radioterapia, tratamiento de sustitución de insuficiencia adrenal y en situaciones en las que se requiere por su acción antiinflamatoria e inmunosupresora.

Es un glucocorticoide de duración intermedia con acción antiinflamatoria e inmunodepresora que carece prácticamente de acción mineralocorticoide. Se administra vía oral, intramuscular e intravenosa

Presenta múltiples efectos secundarios, aunque no todos se producen, los más frecuentes son la retención de líquidos, hipocalcemia, alteraciones cutáneas, osteoporosis, inflamación de la zona de inyección, aumento de los niveles de glucemia y distribución anormal de los niveles de grasa.



4- [4- (4-clorofenil) -4-hidroxipiperidin-1-il] -1- (4-fluorofenil) butan-1-ona ¹²⁶

Es un neuroléptico clásico perteneciente a la familia de butirofenonas, presenta elevada potencia antipsicótica. Está indicado en tratamiento de náuseas y vómitos como segunda línea de elección, se utiliza además como neuroléptico, en agitación psicomotriz y en anestesiología.

Bloquea los receptores dopaminérgicos D₂, presenta un índice terapéutico bajo y está indicado principalmente en emesis aguda. Se administra vía oral, intramuscular o intravenosa.

El principal efecto secundario que presentan son las reacciones extrapiramidales, pseudoparkinsonismo y acatisia, son más frecuentes en la administración intravenosa, así mismo se produce somnolencia y movimientos involuntarios

Asimismo, existen algunos fármacos adyuvantes en el tratamiento que son útiles en combinación con otros agentes antieméticos, no utilizados en monoterapia; entre ellos se encuentran benzodiacepinas como el lorazepam y antihistamínicos como difenhidramina.

V.2.3.3 Fármacos anticoagulantes

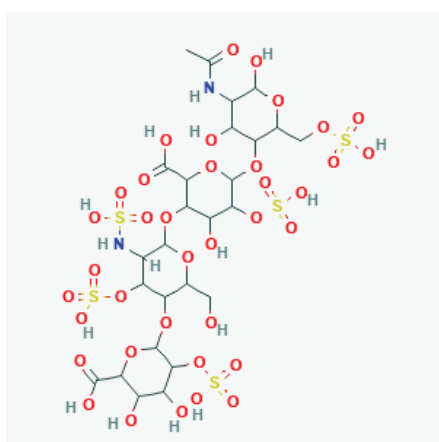
En pacientes con cáncer el riesgo de sufrir una enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) es de 4 a 6 veces mayor que en individuos sanos, además supone la segunda causa de defunción de aquellos, debido a que muchos de ellos son asintomáticos y se diagnostican una vez ha pasado el cuadro. La trombosis arterial y las hemorragias,

aunque son menos frecuentes también presentan mayor riesgo. El riesgo es variable según diversos factores, aunque siempre se encontrará por encima de los pacientes con ausencia de la enfermedad.

Entre los distintos factores de riesgo se encuentran los pacientes hospitalizados, que han sufrido cirugía y requieren reposo, pacientes que presenten trombosis aguda, determinados tipos de tumores y determinados tratamientos ¹²⁷.

A continuación, se exponen los fármacos más utilizados en el proceso oncológico:

Heparinas de bajo peso molecular ^{128, 129 , 130}

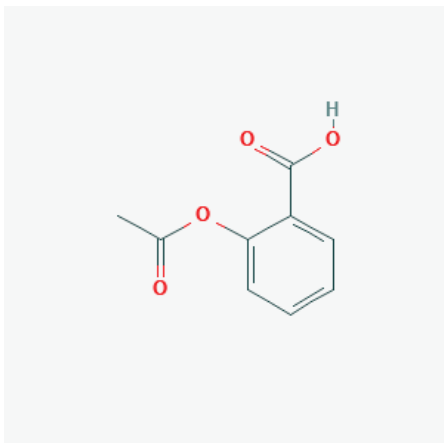


6- [6- [6- [5-acetamido-4,6-dihidroxi-2- (sulfooximetil) oxan-3-il] oxi-2-carboxi-4-hidroxi-5-sulfooxioxan-3-il] oxi- Ácido 2- (hidroximetil) -5- (sulfoamino) -4-sulfooxioxan-3-il] oxi-3,4-dihidroxi-5-sulfooxioxano-2-carboxílico ¹³¹

Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la antitrombina III sobre los factores IIa y Xa. Presenta una alta actividad anti xa y débil actividad anti IIa. Las más utilizadas son la enoxaparina, bemiparina y nadroparina. Su administración es vía subcutánea o intravenosa.

Las reacciones adversas más frecuentes son hemorragias, trombocitosis, trombocitopenia, reacciones alérgicas, aumento de enzimas hepáticas y reacción en la zona de administración.

Ácido acetilsalicílico ¹³²



Ácido 2-acetiloxibenzoico ¹³³

Su mecanismo de acción es la inhibición irreversible de las COX por acetilación de las isoformas, y como consecuencia a bajas dosis produce la inhibición de la síntesis de tromboxano A2 plaquetario. Su administración se realiza generalmente por vía oral.

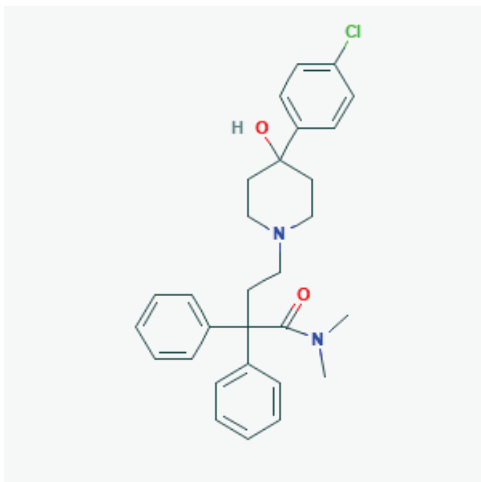
Las reacciones adversas más frecuentes son hipoprotrombinemia a dosis altas, rinitis, espasmo bronquial paroxístico, disnea grave, hemorragia gastrointestinal, dolor abdominal, náuseas, dispepsia, vómitos, úlceras digestivas, urticaria, erupciones exantemáticas y angioedema.

V.2.3.4 Fármacos antidiarreicos

Las complicaciones gastrointestinales son problemas frecuentes en el paciente oncológico. La diarrea puede aparecer en cualquier momento durante el trascurso de la enfermedad y puede conllevar efectos secundarios más graves como la deshidratación, desequilibrio de electrolitos y la fatiga entre muchas otras.

A continuación, se expone el fármaco utilizado preferentemente en estos casos.

Loperamida ¹³⁴



4- [4- (4-clorofenil) -4-hidroxipiperidin-1-il] - *N, N* -dimetil-2,2-difenilbutanamida ¹³⁵

Es un derivado estructural de la petidina. Indicado en tratamiento sintomático de diarrea aguda.

Su mecanismo de acción consiste en la unión a los receptores opiáceos de la pared intestinal que van a intervenir en el peristaltismo disminuyéndolo, además reduce el tono del esfínter del ano lo que facilita la contención. Al atravesar mal la barrera hematoencefálica actúa de manera intensa sobre el sistema gastrointestinal sin afectar al SNC

Los efectos secundarios más frecuentes son cefalea, mareos, estreñimiento, náuseas y flatulencias.

V.2.3.5 Fármacos laxantes

El estreñimiento es otro de los efectos que se producen en los pacientes con cáncer, es más frecuente que la diarrea y pueden incluso alterarse episodios de una y otra. Existen numerosas opciones para tratarlo, se elegirán según las características del paciente y la gravedad del efecto. Según el mecanismo de acción se dividen los fármacos en los siguientes grupos ¹³⁶:

- 1- Formadores de masa: Aumentan el volumen de la masa fecal y estimulan los reflejos fecales, van asociados siempre a la ingesta de abundante agua. En este grupo se incluyen el plantago ovata, salvado, metil-celulosa y Psyllium. Su

administración es vía oral pero el efecto se observa a las 12-72 horas y su eficacia tras varios días.

Los efectos secundarios son obstrucción intestinal, estenosis del tracto digestivo, apendicitis, y en ocasiones flatulencias.

- 2- Emolientes: Hidratan y ablandan las deposiciones permitiendo el paso de agua a la masa fecal y así reblandeciéndola. Dentro de este grupo encontramos la parafina, se administra vía oral su efecto se observa a las 24-48 horas, se utiliza sobre todo en el caso en que se presenten hemorroides o fisuras anales y en casos en que estén contraindicados los formadores de masa.

El principal efecto secundario es la incontinencia fecal.

- 3- Osmóticos: Aumentan la presión osmótica, reteniendo el agua y por lo tanto facilitando el avance y la eliminación de la masa fecal. En este grupo se incluyen la lactulosa, lactitol y sales de sodio y magnesio, se administran vía oral, aunque en algunos casos pueden hacerse preparados rectales, su periodo de latencia vía oral es de 1-3 días.

Los efectos secundarios que pueden presentar son flatulencias, cólicos, dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea.

- 4- Estimulantes: Son los comúnmente denominados purgantes, aumentan el peristaltismo. Pertenecen a esta clasificación los senósidos que se administran vía oral con un periodo de latencia de 6-8 horas, el bisacodilo y derivados pueden administrarse vía oral con un periodo de latencia de 10-12 horas o vía rectal que actuaría en una hora.

Este grupo son los más activos se utilizan en casos extremos, sus principales efectos secundarios son cólicos, deshidratación y alteraciones hidroelectrolíticas, mala absorción y molestias gastrointestinales.

Los laxantes vía rectal ya mencionados anteriormente en los distintos grupos ablandan las heces y lubrican por lo que permiten la evacuación de una manera rápida, es importante que se usen sólo en casos extremos y siempre ser complementados por otros. Dentro de estos se encuentra la glicerina, bisacodilo, citrato, laurilsulfoacetato en microenemas y dihidrogenofosfato y suero fisiológico en solución para enemas.

V.2.3.6 Otros fármacos de soporte

Además de los fármacos descritos previamente, existen muchos otros que se utilizan en la terapia oncológica para paliar los síntomas que van surgiendo ya sea debido a efectos secundarios de los fármacos o bien al propio desarrollo de la enfermedad, destacan los antibióticos, antifúngicos y antivirales, los fármacos antidepresivos, los ansiolíticos y las hormonas tiroideas.

V.3 EFECTOS SECUNDARIOS Y SINTOMATOLOGÍA NO DESEADA

Tanto el proceso oncológico por si solo como los distintos tratamientos que se reciben producen distintos efectos secundarios y sintomatología que dificulta la calidad de vida del paciente.

Un punto importante en la atención a pacientes con esta enfermedad es el control de estos síntomas, este es un punto que requiere la coordinación de varios profesionales médicos, tanto en el hospital como en el domicilio.

V.3.1 Complicaciones a nivel oral

Las complicaciones orales pueden aparecer durante o después del tratamiento oncológico y pueden ser debidas a la propia enfermedad o bien a efectos secundarios del tratamiento. La mucosa oral presenta una rápida tasa de renovación celular por lo que va a ser susceptible de presentar efectos tóxicos en células normales debido a los distintos tratamientos.

Las complicaciones orales más comunes son la xerostomía, mucositis, infecciones y cambios del sentido del gusto y olfato, las veremos a continuación más detalladamente, estas alteraciones pueden llevar a otras como deshidratación y desnutrición, así como ralentizar la curación del enfermo o alterar los resultados del tratamiento oncológico que estén recibiendo.

Es importante una buena higiene de la zona con los productos y la frecuencia adecuada, para tratar de mantener la zona en las mejores condiciones posibles y así evitar o minimizar la gravedad de estos efectos además de acudir al odontólogo para revisiones periódicas.

V.3.1.1 Xerostomía

Es la sensación subjetiva de sequedad debida a una alteración del funcionamiento de las glándulas salivares que provoca una disminución de la concentración de saliva.

Entre las características que produce se encuentra el aumento de espesor y viscosidad de la saliva, sensación de lengua áspera, boca seca, irritación, ardor lingual, grietas en labios y boca y dificultad para tragar, hablar y masticar. Estas favorecen asimismo otras alteraciones bucales de las que se hablará más adelante, tales como la mucositis, gingivitis y candidiasis.

La xerostomía puede ser reversible cuando secreción salivar puede ser regulada, es el caso de xerostomía producida por fármacos tales como antidepresivos , diuréticos, algunos analgésicos, este síntoma suele desaparecer al suspender la medicación, la propia quimioterapia también produce este efecto debido al aumento de espesor de la saliva y empieza a remitir de media entre 2 y 8 semanas después de finalizar el tratamiento, las infecciones bucales, enfermedad injerto contra huésped y la deshidratación así mismo es frecuente que provoquen esta sequedad.

La xerostomía irreversible, por el contrario, se presenta en pacientes en los que presentan un daño irreparable a nivel glandular lo que va a impedir el funcionamiento normal, se suele presentar en pacientes que reciben grandes dosis de radiación a nivel de cabeza, cuello y cara.

Para el tratamiento deberemos tratar de diferenciar que tipo de xerostomía presenta y así busca la manera de activar la glándula salivar o corregir el factor que esté alterando la función o bien directamente buscar la manera de calmar los signos que produce.

Prevención y tratamiento

Tanto para la prevención como para el tratamiento son fundamentales los consejos higiénico-dietéticos ⁷ :

- Mantener la boca y labios húmedos (llevar siempre una botella de agua, masticar trocitos de hielo, utilizar bálsamo de labios, chicles sin azúcar).
- Tomar abundantes líquidos (agua, té, zumos sin azúcar, agua gelificada).
- Evitar alimentos como los azúcares, alimentos aceitosos, los alimentos secos y calientes, alimentos condimentados y salados y alimentos ácidos.
- Suprimir el consumo de tabaco y alcohol.

Hacer especial énfasis en evitar el alcohol debido a la deshidratación que esta produce tanto a nivel local como generalizado, debido a su efecto diurético, a la atrofia de las glándulas salivares y disminución del flujo salivar. El alcohol afecta al sistema nervioso autónomo encargado a su vez de la regulación de la secreción de las glándulas salivares por lo que va a ser tóxico para este

- Además, es importante destacar la existencia de alimentos que favorecen la salivación y son recomendables en estos pacientes, se denominan sialagogos, entre ellos se encuentra la manzana, los alimentos que requieren una masticación más fuerte como la zanahoria, alimentos blandos y fríos (helados, granizados, zumos, yogur) y en general alimentos ricos en agua.

Por otro lado, existen una serie de productos que ayudan tanto a la prevención como al alivio de la xerostomía, entre ellos existen diversas opciones entre las que se encuentran las pastas dentífricas, colutorios, sprays, comprimidos para chupar, chicles y geles sustitutivos de saliva, cada uno con diferentes composiciones y a concentraciones distintas ya que su uso depende del momento en que se aconseje y las necesidades del paciente. A continuación, se detallan algunos de los componentes más frecuentes y sus funciones¹³⁷ :

- Betaína: Es un humectante de larga duración que posee además acción calmante.
- Xilitol: Tiene efecto humectante, estimula a producción de saliva y presenta acción bacteriostática así mismo potencia la acción del fluoruro sódico cuando van en formulaciones combinadas.
- Fluoruro sódico: Previene la aparición de caries y remineraliza el esmalte.
- Alantoína: Interviene en la función de regeneración del epitelio bucal y en el alivio de la irritación.
- Acido málico: Estimulante de la producción de saliva de manera natural.
- Aloe vera: Tiene función de regenerador del epitelio bucal ya que dilata los capilares sanguíneos aumenta la circulación de la zona, así mismo presenta propiedades calmantes e hidratantes por lo que calma la sensación de boca ardiente, muy frecuente en esta afección.

Además, existen otros tratamientos farmacológicos para esta afección, es el caso de algunos medicamentos estimuladores de las glándulas salivares como la pilocarpina o

medicamentos que ayudan a reducir los efectos secundarios de la radioterapia como la amifostina, protector citotóxico administrado hospitalariamente.

La acupuntura es otra opción valorable en estos casos, existen algunos estudios que demuestran su eficacia ^{138,139}.

V.3.1.2 Cambios en el gusto

El sentido del gusto puede cambiar ante un tratamiento oncológico. Este efecto puede observarse tanto durante el tratamiento como después durante un tiempo, tras el cual remite y aunque no es uno de los más referido por los pacientes es un efecto secundario muy frecuente. Esta alteración del gusto se debe principalmente a la alteración de las papilas gustativas situadas en lengua y paladar. Según el tratamiento recibido la remisión de este síntoma será de una manera u otra, en el caso de los pacientes que están siendo tratados con quimioterapia los síntomas desaparecen al mes aproximadamente de finalizar el tratamiento; en el caso de la radioterapia es más complejo ya que si se dañan las glándulas salivares el sentido queda alterado para siempre, pero si no es así puede variar entre un mes y un año hasta recobrarlo totalmente.

Hay otros fármacos de soporte del tratamiento, como son los opiáceos utilizados para el dolor o antibióticos, que se utilizan para infecciones que también producen alteraciones en el gusto, así como otros efectos secundarios producidos durante la enfermedad tales como náuseas y vómitos, infecciones bucales y otras alteraciones producidas en la zona orofaríngea todos ellos contribuyen a desarrollar este efecto secundario, y remitirá conforme lo hagan los síntomas asociados.

El problema fundamental que lleva este efecto es la disminución del apetito del paciente y el rechazo a la comida lo que puede desencadenar problemas mayores tales como la desnutrición y deshidratación.

Dentro de esta alteración distinguimos distintos tipos, la ausencia de uno o más sabores básicos, ácido, amargo, dulce o salado, se denomina ageusia, la distorsión en la percepción de un sabor, disgeusia y por último la hipogeusia que se produce cuando disminuye la sensibilidad frente a alguna sustancia o frente a todas. A esta alteración está también asociada la pérdida del sentido del olfato.

Tratamiento y prevención

No existen tratamientos específicos para esta afección, en el caso en que aparezca se tratarán los problemas causantes si son posibles como son las distintas afecciones bucales que puedan producirlo, como es el caso de infecciones y xerostomía. Si, por el contrario, es debido a los distintos tratamientos se le proporcionarán al paciente una serie de consejos que le permitan mejorar la calidad de vida y que no desemboque este en problemas mayores. A continuación, se exponen los consejos higiénico-dietéticos fundamentales ⁷:

- Seguir los consejos higiénicos de la boca adecuados, extremando la higiene al máximo (dientes, encías y lengua).
- Evitar los utensilios metálicos, sustituirlos por cubiertos de madera o plástico.
- Elegir alimentos fríos que tienen menos sabor que los calientes. Exceptuando terapias con oxaliplatino que dificulta la ingestión de comida y bebida fría.
- Evitar comer 2 horas antes de la quimioterapia y hasta 3 horas después de haberla recibido.
- Enjugarse la boca con preparados de agua con sal y bicarbonato para neutralizar el mal sabor.
- Sustituir las carnes rojas por aves, huevos y pescado que tengan sabores menos fuertes.
- Condimentar la comida con hierbas, especias, limón y salsas (siempre que no haya otras afecciones que lo contraindiquen).
- Si se presenta alteraciones fuertes del sentido del olfato evitar cocinar para no coger aversión.
- Chupar o masticar chicles, caramelos o gominolas con sabores frescos tipo menta y eucalipto para neutralizar los malos sabores.

V.3.1.3 Mucositis

La mucositis es una reacción inflamatoria de la mucosa de todo el tracto digestivo que va desde la boca hasta el ano afectando en mayor medida a la zona de boca y garganta, aunque también afecta a otras mucosas como la vaginal, región anal y conjuntiva. Aparece generalmente a la semana de comenzado el tratamiento oncológico y puede persistir varias semanas desde el cese de este. Existen distintos grados de afectación según las zonas, el tipo y la repercusión que produce en el paciente, se comienza por el grado 0 en el que no hay evidencias de mucositis hasta el grado 4 en el que puede

peligrar la vida del paciente. En la tabla 4 se exponen los tipos de mucositis que pueden aparecer.

Intensidad	Síntomas
Grado 0	Ninguno
Grado 1	Eritema
Grado 2	Eritema,úlceras, posibilidad de ingerir sólidos
Grado 3	Eritema,edema, úlceras, solo admite líquidos
Grado 4	Requiere soporte enteral o parenteral

Tabla 4. Tipos de mucositis Sistema de medición OMS ¹⁴⁰

La mucositis oral es una afección frecuente en el paciente oncológico. El tipo de tumor y tratamiento recibido contribuyen a su aparición. Aunque puede producirse con cualquier tratamiento es más frecuente que aparezca en terapia que combinan quimioterapia y radioterapia, así como en terapias a altas dosis.

Además, algunos tipos de quimioterapia son más propensos a producir esta afección como es el caso del metotrexato, 5-fluorouracilo, vinblastina, doxorubicina y etopósido, en estos la afección se localiza principalmente en el paladar blando, mucosa vestibular, cara interna de los labios y suelo de la boca, también es muy frecuente en pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello, la lesión aparece en toda la zona radiada, y en trasplantes, en los que se produce enfermedad injerto contra huésped.

Tratamiento y prevención de la mucositis

Principalmente hay que destacar tanto el seguimiento de un protocolo higiénico dental que prevendrá tanto la aparición de esta afección como el aumento de grado de ésta y acelerará la curación. Se recomienda aumentar el número de enjuagues con agua salinizada o con manzanilla cada 2-4 horas, ablandar las cerdas con agua caliente antes del cepillado, ingestión de líquidos fríos, en el caso de utilización de prótesis dentales sólo usarlas para comer y en casos de mucositis graves utilización de gasa o bastoncillos de algodón para la higiene bucal ^{141,142,143}.

Es importante también el cuidado de los labios, hidratarlos frecuentemente con productos específicos para ello.

Además de esto existen distintos compuestos comerciales para ayudar a mejorar la afección, los componentes principales son:

- Clorhexidina: es un antiséptico de amplio espectro, indicado como profilaxis en la colonización de la zona orofaríngea de virus, bacterias y hongos.
En cuanto a este hay diversos estudios con opiniones dispares sobre la utilidad de él ^{144, 145, 146}.
- Polivinil pirrolidona: Su función principal es promover la cicatrización y por lo tanto la curación, se adhiere a la mucosa formando una película lo que va a proporcionar una protección mecánica de la zona permitiendo que actúen otros de los componentes y disminuyendo el dolor.
- Ácido hialurónico: Presenta acción hidratante ya que retiene 1000 veces su peso en agua, actúa como barrera protectora favoreciendo la cicatrización, además mantiene la integridad del tejido existente.
- Aloe vera: Tiene propiedades de antiséptico natural ya que en su composición química contiene lupeol, ácido salicílico, nitrógeno de urea, ácido cinámico, fenol y azufre, por lo que presenta una potente acción bactericida actuando también sobre hongos y virus. Es antiinflamatorio, antipruriginoso y tiene alto poder cicatrizante como ya se ha mencionado.
- Ácido glicirrético: su función principal es la de favorecer la penetración de otros fármacos, por lo que se añade a formulaciones con otros principios activos. Posee propiedades antiinflamatorias y reguladoras en la producción de ácidos grasos lo que favorece la hidratación.
- Sucralfato: tiene función protectora de la mucosa.

Además, existen fórmulas magistrales que se elaboran para favorecer el alivio y la curación de la zona:

Fórmula 1: Lidocaína viscosa 2% (lidocaína 2%, carboximetilcelulosa 0,75%, agua purificada)

Fórmula 2: Triamcinolona 0.2% en orabase (triamcinolona acetónido 0,2%, orabase)

Fórmula 3: Lidocaína 2% en orabase (lidocaína 0,2%, orabase)

Fórmula 4: Lidocaína 2% y sucralfato 0,4% (lidocaína 2%, carboximetilcelulosa 0,75%, sucralfato 0,4%, agua purificada)

La crioterapia también tiene su función en la prevención de la mucositis, produce una vasoconstricción de la zona lo que disminuye el flujo sanguíneo local y así el citostático no penetraría. Consiste en masticar trocitos de hielo media hora antes de la exposición¹⁴⁷.

Además, existen citoprotectores como la amifostina (uso hospitalario) que se emplea en casos de radiación para proteger de la aparición de esta afección.

En casos muy graves o de dolor continuo se utilizan además fármacos analgésicos para el alivio.

V.3.1.4 Infecciones

En el paciente oncológico la alteración de la barrera natural de protección de la mucosa oral puede provocar la aparición de infecciones de diverso tipo. Las causas son diversas, entre ellas se destacan la inmunosupresión que hace la zona más susceptible para la colonización, las dosis altas de quimioterapia, la complicación de mucositis, la mala calidad de la saliva o atrofia de glándulas salivares que deja al descubierto la mucosa oral. Se pueden presentar infecciones bacterianas, micóticas y virales, según el tipo se seguirá un tratamiento distinto:

Infecciones bacterianas

Se recomiendan enjuagues con clorhexidina al 0,12% e irrigación con agua oxigenada y la visita al odontólogo, en infecciones complejas habrá que recurrir a antibióticos orales o sistémicos.

Infecciones micóticas

Generalmente son debidas a la Candida Albicans, presente en un grupo amplio de individuos en el microbiota normal de la cavidad oral y que se expresa en algunas situaciones. Este tipo de infecciones puede presentar una sintomatología de alteración en el gusto, ardor en la boca, se denomina candidiasis pseudomembranosa por el contrario en otros casos es asintomática o con un ligero ardor y se denomina eritematosa.

Se recomiendan enjuagues con nistatina y con miconazol para candidiasis superficiales, en caso de que persista se administrarán vía sistémica antifúngicos. Es frecuente la administración de fluconazol como profilaxis en pacientes oncológicos.

Se pueden dar también infecciones producidas por hongos distintos a la *Candida* que afectan principalmente a pacientes inmunosuprimidos en estos casos el tratamiento que se administra suele ser sistémico debido al riesgo que tienen ¹⁴⁸.

Infecciones víricas

Este tipo de infecciones pueden ser producidas por varios tipos de virus, hay que tener en cuenta en el esquema de quimioterapia van incluidos antivirales como profilaxis por lo que esto reduce de manera considerable la infección por ellos, generalmente estas infecciones son secundarias a mucositis ulcerosas debidas al tratamiento quimioterápico y en pacientes inmunosuprimidos.

Las que son producidas por el virus herpes pueden desembocar en diversas enfermedades con un rango muy variable entre leve y grave, que también va a depender del tipo de herpes que afecte, también pueden aparecer otras infecciones debidas a otro virus. El tratamiento en casos más graves se realizará con antivirales vías sistémica ¹⁴⁹.

V.3.1.5 Otras afecciones bucales

Además de las descritas existen otras afecciones como las hemorragias, que aparecen debidas a la alteración de la hemostasia en neoplasias que afectan a las plaquetas, por diversos medicamentos como es el caso de la vincristina, prednisona y la mielosupresión que puede originar sangrado espontáneo. Las caries también son frecuentes debidas fundamentalmente a cambios en la flora, pH ácido, desnutrición, inmunosupresión. La glositis, inflamación de la lengua produce dolor lingual, enrojecimiento.

V.3.2 Alteraciones cutáneas

La piel es uno de los órganos más importantes del cuerpo, además de ser el más extenso de nuestro organismo lleva a cabo una gran variedad de funciones. La piel constituye tanto una barrera mecánica como inmunológica, si se ve alterada puede generar problemas tanto a nivel local como generalizado.

Algunas afecciones cutáneas pueden mejorar con el tiempo mientras que otras pueden permanecer o dejar secuelas. En la mayoría de los casos la mejor manera de controlar los problemas cutáneos es prevenirlos antes de su comienzo. Así mismo, un mantenimiento adecuado de la salud de la piel conlleva menos efectos secundarios en

este ámbito y por tanto un mejor cumplimiento del tratamiento oncológico y una disminución del retraso de este lo que mejora los pronósticos de la enfermedad. Al margen de esto, es importante también destacar la importancia en la salud psicológica del paciente, las alteraciones tanto en el rostro como en las zonas visibles del cuerpo desestructuran la imagen de la persona, que tiene peor aceptación en mujeres sobre todo jóvenes, en personas con preocupaciones previas por el aspecto físico y en gente con ausencia de pareja estable, producen un desánimo que también afecta en la evolución de la enfermedad.

La aparición de toxicidad cutánea y de los anejos (cabello y uñas) durante el proceso oncológico, está directamente relacionada con una serie de factores dependientes tanto del paciente (edad, tipo de piel, hábitos del paciente, estado nutricional y enfermedades que alteren su estado de salud), como de los tratamientos administrados (dosis, tipo de tratamiento, frecuencia...).

A continuación, se exponen las alteraciones cutáneas más frecuentes ¹⁵⁰:

V.3.2.1 Xerosis

La xerosis cutánea o piel seca consiste en un aumento de sequedad de la piel y/o mucosas que puede llegar a ser muy intensa.

La deshidratación provoca inicialmente una pérdida de brillo cutáneo y de elasticidad y posteriormente se produce una descamación de las células superficiales de la piel, que favorece fisuras y heridas ante mínimos roces siendo más vulnerable a infecciones cutáneas. Es muy frecuente que se produzca ya que la mayoría de las terapias la producen, suele aparecer entre el primer y tercer mes de tratamiento y empeora si no se trata dermatocósméticamente. El mantenimiento de la piel en buenas condiciones tanto higiénicas como de hidratación va a suponer un factor esencial en la prevención de otras afecciones cutáneas.

Prevención y tratamiento

La prevención y el tratamiento van dirigidos tanto a aportar hidratación a la capa córnea como a evitar la pérdida de agua a través de la misma.

Es esencial la higiene corporal eligiendo syndets sobregrasos, tensioactivos poco espumantes y suaves enriquecidos con diferentes agentes nutritivos, se recomienda que las duchas sean cortas y con agua tibia evitando la utilización de objetos basados en el frotamiento tales como esponjas o guantes limpiadores. Se exponen a

continuación componentes frecuentes en la composición de los geles de limpieza recomendados:

- Agua termal: agua extraída directamente de un manantial y mineralizada de forma natural, según el lugar de extracción y la mineralización van a presentar propiedades características. En general todas presentan propiedades calmantes y antiinflamatorias además según el tipo de agua termal desensibilizante (rica en nitrógeno) y antioxidante (rica en selenio).
- I-modulia: lucha contra las infecciones estimulando la inmunidad innata, tiene acción antiinflamatoria, antipruriginosa.
- Cer-omega: Restaura la barrera cutánea, interviene en la reparación y nutrición de la piel.
- Glicerina: función nutritiva y protectora
- Manteca de karite: Hidratante, antiirritante, antiinflamatoria y calmante.
- Niacinamida: Es una coenzima que interviene tanto en la síntesis de lípidos como en la de carámidas, interviene en la retención del agua y en la disminución de la inflamación presentando así función calmante y de restauración de la barrera física.
- Aceite de soja: emoliente e hidratante.
- Vitamina F: nutre y protege de agentes irritantes externos.
- Aceite de Inca Inchi: compuesto de ácidos grasos omega 3, 6 y 9 y vitamina E y vitamina A, ayuda a la reestructuración de la barrera cutánea e impiden la deshidratación de la piel.

Asimismo, es muy importante la hidratación corporal a diario tras la ducha con la piel húmeda aplicando agentes emolientes que nutran en profundidad y realizando un ligero masaje para favorecer la penetración. A continuación, se describen componentes frecuentes en los productos hidratación corporal:

- Aloe vera: son mucílagos derivados del ácido antraquinónico y alorresinas cuya función es regeneradora, cicatrizante, hidratante, antiséptica y antibacteriana
- Ácido hialurónico y el condroitin sulfato: mucopolisacáridos, componentes mayoritarios de la matriz extracelular y el tejido conectivo, intervienen en la estructuración de la matriz extracelular y en la retención hídrica,
- Vitamina E: es una vitamina liposoluble basada en el mantenimiento de la integridad de las membranas celulares en todo el organismo y tiene acción protectora a la oxidación
- Vitamina F

- Vaselina y parafina: lubricantes y nutritivos, evitan la pérdida de agua.
- Imodulia
- Ceromegas
- Agua termal

La prevención de la xerosis y el mantenimiento de la piel en buenas condiciones de hidratación va a ser el foco más importante para prevenir alteraciones mucho más complejas como las que se indican a continuación.

V.3.2.2 Prurito

Picor generalizado que puede ir o no acompañado de escozor, tiene una alta repercusión en la calidad de vida del paciente, en muchos casos es debido a la sequedad cutánea comentada en el apartado anterior otras veces es debidas al tratamiento y en otras ocasiones por afectación de órganos internos. La prevención se basa principalmente en el mantenimiento de la piel en condiciones óptimas de hidratación siguiendo los consejos comentados anteriormente, existen productos con emolientes calmantes con actividad antipruriginosa, así mismo el uso de aceite de avena coloidal al final del baño calma ese picor generalizado. En la mayoría de los casos estos cuidados son complementados con tratamiento farmacológico que variará según el grado, es frecuente el uso de antihistamínicos H1 como es el caso de la dexclorfeniramina, ansiolíticos como la hidroxicina, corticoides tópicos, antidepresivos inhibidores de la sutancia P...

V.3.2.3 Linfedema

Edema producido por la obstrucción en los canales linfáticos del organismo, lo que va a producir la acumulación de la linfa en los espacios intersticiales dentro del tejido subcutáneo lo que lleva a la acumulación de líquido en las extremidades y a su posterior hinchazón y endurecimiento de la zona lo que lleva a la pesadez y a una dificultad en la movilización del miembro afectado y mayor propensión a infecciones. Esto suele ser debido al tratamiento radioterápico o a la extirpación quirúrgica de ganglios linfáticos, afecta al 5-56% de los pacientes a los dos años de la cirugía.

Prevención y tratamiento

Consisten en extremar los cuidados higiénicos evitando que la piel sufra agresiones como puede ser el calor excesivo, roces o cualquier herida que pueda llevar a la infección en esa zona, siempre que haya que hacer análisis o administrar vacunas se realizará en la extremidad sana, el drenaje y rehabilitación del miembro alterado de forma reiterada siempre que no exista infección y el uso de medias de compresión.

V.3.2.4 Hiperpigmentación

Aumento de coloración que puede afectar a la piel, mucosas y anejos, puede ser localizada o generalizada. Es debida principalmente al tratamiento quimioterápico, tras finalizar este se produce una desaparición total o parcial de la misma.

La prevención se basa en el uso de fotoprotectores durante el tiempo que dura el tratamiento oncológico, así como evitar la exposición solar totalmente en la medida de lo posible.

V.3.2.5 Eritrodisestesia palmoplantar

Se define como la aparición de rojeces y descamación en la palma de las manos y planta de los pies que puede evolucionar a lesiones más incapacitantes, se tiene sensación de hormigueo y molestia. Todos los fármacos empleados en terapia oncológica pueden producirlo, pero de forma más característica, la capecitabina y la doxorubicina liposomal.

En la prevención y el tratamiento ayuda especialmente la hidratación cutánea que va a prevenir la aparición y en su caso a disminuir la sintomatología. Es importante evitar roces o microtraumatismos, temperaturas extremas y presión, se recomienda el uso de guantes de algodón y el enfriamiento a nivel local de muñecas y tobillos que induciría la vasoconstricción para que se acumule menos quimioterápico.

En el caso en que se necesario se considerará la disminución de la dosis o aumento de intervalo entre los ciclos y la administración de terapia farmacológica con anestésicos tópicos, antiinflamatorios tópicos y analgésicos y corticoides sistémicos.

V.3.2.6 Lesiones zona de administración

La zona de inyección de fármacos quimioterápicos está en constante sufrimiento durante todo el tratamiento por lo que es esencial el cuidado de esta.

Entre otras cabe destacar la flebitis, es necesario prevenirla, cuidando la zona de traumatismos evitando por ejemplo cargar peso y golpes en los brazos. Masajes e hidratación de la zona favorecen la calidad de la piel y previenen la aparición de edemas; extravasación del fármaco durante la inyección; necrosis epidérmica localizada, producida por algunos fármacos como docetaxel, paclitaxel, 5-FU...no es de gravedad se suele tratar con corticoides tópicos.

V.3.2.7 Radiodermitis

La irradiación afecta a las células tumorales, pero también a las células con capacidad mitótica inhibiendo la proliferación celular y produciendo inflamación y necrosis de piel y uñas. La radioterapia supone una agresión para la barrera cutánea disminuyendo tanto la capacidad regeneradora de las células de la piel, así como dañando los vasos sanguíneos necesarios para la correcta renovación.

La radiodermitis suele ser frecuentemente aguda apareciendo aproximadamente en los primeros tres meses de tratamiento y en distintos grados desde eritema, descamación seca, maceración o en casos más graves ulceración. Es menos frecuente pero también se produce la radiodermitis crónica. El grado de severidad y la evolución de la radiodermitis depende de varios factores tanto extrínsecos como intrínsecos.

Entre los intrínsecos, se destacan los fenómenos de letalidad a nivel basal de la epidermis, el área irradiada, debido a que dependiendo de la localización la radiodermitis tendrá más o menos afectación, en la zona facial y en los pliegues es más agresivo mientras que es más intenso en pacientes con tumores de cabeza y cuello, existe mayor riesgo en pacientes fumadores, fototipo claro, daño actínico, desnutrición, así como estado anterior al tratamiento que tuviera la piel. Entre los factores extrínsecos, está la dosis total administrada, el tipo de radiación, así como los intervalos entre estas.

Aparece a las 3 semanas del tratamiento y suele comenzar por un enrojecimiento de la zona acompañado o no de picor o dolor. Se agrava con la aparición de zonas exudativas.

En función de la intensidad de los síntomas se pueden distinguir distintos grados, en grado I ; eritema con descamación epitelial seca, cura dejando hiperpigmentación moteada o difusa, con alopecia transitoria y déficit de acción de glándulas sebáceas transitorio, grado II; eritema moderado-intenso, edema moderado, descamación, exudación limitada a pliegues cutáneos, grado III; descamación intensa confluyente y

maceración, cura con pérdida permanente de pelo, uñas, glándulas sebáceas y sudoríparas, grado IV; necrosis cutánea, ulceración de la dermis, escaras y cicatriz.

Prevención y tratamiento

Tanto en la prevención como en el tratamiento es recomendable evitar el uso de ropa apretada, vestidos sintéticos, ropa interior con aros metálicos y protegerse de agentes irritantes como el viento, suprimir la exposición solar en la zona tratada, no aplicar productos cosméticos ni perfumes en las tres horas anteriores a recibir el tratamiento, también se desaconseja el uso de polvos de talco y otros productos irritantes con alcohol y ácidos. Es importante mantener un protocolo de higiene y cuidado de la piel tanto antes como durante el tratamiento, en muchos casos la radiodermatitis aparece tardíamente, se recomienda lavar diariamente con agua tibia y duchas cortas con jabón neutro, syndet o aceite limpiador, esto ayudará a disminuir la maceración y posteriormente se seguirá un protocolo de hidratación como ya hemos visto anteriormente, para aumentar la resistencia de la zona al daño producido por la radiación.

Entre otros componentes es recomendable la utilización de cremas con aloe vera en la zona a tratar evitando siempre las heridas abiertas, las cremas con ácido hialurónico, sulfato de cobre o de zinc que favorecen la reparación, en ocasiones es necesaria la utilización de cremas con corticoides de baja potencia para disminuir el picor y la descamación.

En el caso de maceración es recomendable los lavados con suero salino fisiológico a temperatura ambiente, la aplicación de fomentos astringentes con sulfato de zinc, por ejemplo, el uso de parches hidrofílicos absorbentes no adherentes que se van cambiando conforme se va acumulando el exudado.

La utilización de fórmulas reparadoras con sucralfato y sales de cobre y zinc son útiles tanto para el cuidado de la radiodermatitis una vez que ha aparecido ya que facilita la regeneración y reparación, así como previo al tratamiento. La aplicación diaria mañana y noche en pacientes que van a ser expuestos a radioterapia y durante el periodo en que están siendo radiados, siempre evitando las tres horas previas a la radioterapia, retrasa la aparición de la radiodermatitis hasta la sexta semana de tratamiento y limita la frecuencia y severidad de la misma lo que reduce considerablemente la suspensión de tratamientos y favorece la curación.

Al finalizar el tratamiento quedan lesiones residuales secundarias a la radiodermitis, tales como telangiectasias, alteraciones pigmentarias y atrofas, que pueden ser tratadas con láser, luz pulsada o simplemente pueden ser camufladas con maquillaje corrector.

Es recomendable el seguimiento médico debido a la predisposición de estas pieles al desarrollo de tumores cutáneos.

V.3.2.8 Alteraciones postcirugía

Un número elevado de tumores es tratado con cirugía en algún momento de la evolución de la enfermedad lo que puede llevar a distintas complicaciones cutáneas a corto plazo como son las infecciones o hematomas, y también complicaciones a largo plazo como son las cicatrices anómalas, también es frecuente la aparición de cicatrices queloides, protuberancias rojo purpúricas o hiperpigmentadas de bordes irregulares, sobrepasan más allá los bordes de la herida, pueden acompañarse de dolor, picor, ulceración... Es importante el cuidado de estas utilizando siliconas, aplicando compresión (presoterapia), proteger de la exposición solar, para evitar la pigmentación, teniendo en cuenta que las pieles más oscuras, es esencial así mismo hidratar con sustancias emolientes que aumentan la elasticidad de la piel.....

En el paciente oncológico el riesgo solar es muy superior al resto de la población por lo que deberá ser protegida la piel en todo momento no únicamente durante el tratamiento si no también después de este, tanto en radioterapia, como quimioterapia, post-cirugía, cicatrices....

V.3.2.9 Toxicidad ungueal

La primera sintomatología que aparece es la aparición de estrías y fragilidad de la uña, es más frecuente que se presente en las manos que en los pies, además pueden aparecer alteraciones de la tonalidad y crecimiento, formación de fisuras dolorosas y descamación de los dedos. Es frecuente que aparezca a las dos semanas de tratamiento debido a la quimioterapia.

La prevención y tratamiento se basa en la aplicación de vaselina estéril para prevenir la deshidratación de las uñas y proteger ante agentes externos y además se recomienda el uso de lacas de uñas hipoalergénicas que fortalecen e hidratan.

V.3.2.10 Alopecia

Es la pérdida tanto de cabello, como de vello corporal que afecta a todas las zonas del cuerpo, es debido a los tratamientos quimioterápicos, prácticamente todos la producen, el grado de esta dependerá del tipo de tratamiento, la dosis de este y la vía de administración. El comienzo varía según el tratamiento y la recuperación de este empieza a las 4-6 semanas de finalizado el tratamiento

Este efecto, aunque no es grave, es muy frecuente y afecta al estado de ánimo del paciente, es importante recalcarle que este efecto no es permanente, se recomienda el corte de pelo previo al comienzo del tratamiento para que la caída no cause tanto shock. Existen lápices para disimular la pérdida de cejas que ayudan al aspecto físico y pelucas, hay que dejar el cuero cabelludo libre por lo menos 6-8 horas al día.

V.3.2.11 Lesiones acneiformes

Se tratan de erupciones en forma de pústulas localizadas principalmente en las zonas en las que hay más glándulas sebáceas como es en la cara, parte superior del tronco y cuero cabelludo, aunque pueden aparecer por todo el cuerpo. Se presentan distintos grados de esta, desde leves a graves que variarán según el grado de afectación y la extensión de este.

Se deben al tratamiento recibido, es frecuente que aparezcan en pacientes tratados con inhibidores de tirosina quinasa, pueden aparecer tras varios días o semanas de comenzado el tratamiento y su expresión máxima es a las tres semanas, a partir de ahí disminuye y desaparece totalmente tras el cese del tratamiento

V.3.3 Alteraciones gastrointestinales

V.3.3.1 Estreñimiento

Es una complicación habitual prácticamente en la mitad de los pacientes con algún tipo de tratamiento oncológico, radioterapia, quimioterapia, cirugía o bien por fármacos de soporte, los analgésicos utilizados en este proceso como son los opiáceos, así como los fármacos antieméticos. También el propio crecimiento del tumor y la impactación fecal son factores influyentes. Consiste en una disminución del número de deposiciones, menos de dos veces por semana, asociado a un aumento de la dureza de las heces.

Prevención y tratamiento

Principalmente se proporcionan unos consejos higiénico-dietéticos, entre los que se destacan la ingestión de fruta y otros alimentos ricos en fibra, ingerir alta cantidad de líquidos y aumentar el ejercicio físico y la movilidad.

Posteriormente, se añaden distintos tipos de laxantes que se irán introduciendo según las necesidades del enfermo, como se ha comentado ya anteriormente hay 4 tipos de laxantes, además existen los considerados de urgencia vía rectal, en ningún caso se utilizarán estos como única opción.

V.3.3.2 Diarrea

Se considera diarrea más de 3 deposiciones de consistencia líquida al día, el riesgo más grave de esto es la deshidratación y pérdida de electrolitos que puede desembocar en desnutrición. Suele aparecer tras tres o cuatro días de comenzar el tratamiento quimioterápico y dependerá del tipo de fármaco y la dosis administrada.

En el tratamiento se recomienda al paciente la ingestión de líquidos ricos en electrolitos, una dieta suave y la ingestión de pocas cantidades y espaciadas. Además, se le administrarán al paciente antidiarreicos, si con esto no se consigue frenar habrá que derivar al hospital para supervisión médica.

V.3.3.3 Anorexia

Consiste en la falta de apetito y ganas de comer muy frecuente en pacientes con cáncer especialmente los que presentan metástasis, que lleva a la desnutrición y pérdida de peso exagerada. La causa de esto es variada, por un lado, influyen las alteraciones metabólicas, por otro lado, el propio tumor es el que lo produce y por otro los efectos secundarios que imposibilitan la ingestión o la limitan como son las náuseas, vómitos, mucositis, dolor...

La prevención y el tratamiento se centra en reducir o suprimir los efectos secundarios que afecten a la pérdida de apetito, así como elaborar una dieta individualizada para el paciente que impida su desnutrición. Existen tratamientos farmacológicos con estimuladores del apetito y antidepresivos que serán recomendados por los médicos en caso necesario.

V.3.3.4 Vómitos

Es un efecto secundario frecuente en pacientes que reciben quimioterapia, la potencia emetógena es muy variable dependerá de los propios tumores, teniendo mayor riesgo los cerebrales e intestinales, del tipo de tratamiento quimioterápico utilizado y la potencia de este, la radioterapia, teniendo mayor riesgo en algunas localizaciones como es el cerebro, abdomen, médula espinal y cuando se aplica en todo el cuerpo, de otros medicamentos utilizados en tratamiento concomitante y de las características individuales de cada paciente. Puede comenzar en las primeras horas después de haber recibido el tratamiento o tras varios días, en ocasiones se produce la llamada emesis anticipatoria antes de iniciar el tratamiento.

Prevención y tratamiento

Se recomienda al paciente repartir la comida para poder tomar cantidades pequeñas masticando bien y comiendo despacio, comidas frías o a temperatura ambiente con olores suaves, y reposar después de comer.

Existen fármacos antieméticos que se prescriben para acompañar al tratamiento y que variarán la potencia y forma farmacéutica según la afectación del paciente, también existen complementos alimenticios a base de jengibre que calman las náuseas y así disminuyen los vómitos.

V.3.4 Afecciones oculares

Algunos tratamientos contra el cáncer pueden producir efectos secundarios a nivel ocular, estos son numerosos y pueden afectar a todas las estructuras del ojo, los más comunes son ¹⁵¹:

- Síndrome de ojo seco
- Cataratas
- Alteración de la mácula
- Afectación del nervio óptico
- Alteraciones dermatológicas de la piel de párpado y cejas
- Pérdida de visión

Prevención y tratamiento

Se recomienda al paciente acudir a una revisión ocular antes de empezar el tratamiento y continuar con revisiones periódicas.

Además, se recomendará siempre la protección de estos frente al sol.

En cuanto al tratamiento se aconsejarán productos para hidratar el ojo, calmar el picor, tratar las alteraciones oculares y de la adecuada limpieza de estos.

V.3.5 Alteraciones que afectan al sistema nervioso

Se pueden producir efectos secundarios a nivel del sistema nervioso central, afectando al cerebro y a la médula espinal y a nivel del sistema nervioso periférico que interviene en el control del movimiento, los sentidos y funcionamiento de algunos órganos internos.

A continuación, se enumeran los más característicos:

- Presencia de acúfenos
- Dificultad al hablar, tragar y masticar
- Problemas en el equilibrio y mareos, acompañados en ocasiones de náuseas y vómitos.
- Dolor: generalmente por afectación de nervios producida por el propio tumor o por afectación del tratamiento o neuropatías periféricas.

Las causas de las alteraciones sobre el sistema nervioso son muy variadas, el propio cáncer las puede producir, el propio tratamiento oncológico, tanto la cirugía como la quimioterapia y radioterapia, los fármacos de soporte y otros efectos secundarios que las desencadenan entre los que encontramos entre otras la fatiga, estrés, depresión, anemia y deshidratación.

El tratamiento va a consistir en la detección precoz de esta sintomatología para controlar las causas en la medida de lo posible y cambiar el tratamiento en caso necesario.

V.3.6 Dolor

El dolor es uno de los síntomas más frecuentes que presentan los pacientes con cáncer, se trata de una experiencia sensorial y emocional desagradable asociado o no a una lesión presente.

Las causas que lo originan son variadas, puede ser debido a la propia enfermedad, el tumor invade zonas adyacentes ejerciendo presión sobre las estructuras óseas, vasculares, nerviosas o cualquier órgano del cuerpo, por el tratamiento de la

enfermedad que lo originan como efecto secundario, por los síndromes paraneoplásicos y por otras causas variadas que lo provocan tales como la artrosis, lumbalgia, osteoporosis, jaquecas.

El dolor se puede clasificar de varias formas según el mecanismo de producción (nociceptivo, neurógeno, psicógeno), según la localización (fantasma, somático, visceral) y según la duración (agudo, crónico).

Para el manejo del dolor en el paciente oncológico se procede a conocer las características y grado de este y posteriormente se proporcionan pautas para la prevención y tratamiento ^{152,92}.

Descripción y evaluación del dolor

Para conseguir un alivio del dolor lo más alto posible es necesario realizar un estudio de las causas que lo están produciendo, diferenciando los mecanismos fisiopatológicos de los psicológicos que también lo modifican.

Lo primero va a ser la clasificación de la intensidad del dolor, debido a que este es subjetivo existen distintas escalas de evaluación que nos permiten cuantificarlo y así poder proporcionar el tratamiento adecuado con la posología necesaria para obtener un resultado satisfactorio.

Existen diferentes escalas de valoración del dolor, a continuación, exponemos las más utilizadas:

- Escala visual analógica (EVA): consiste en una línea de 10 cm en cuyos extremos están indicados no dolor y dolor extremo respectivamente, el paciente coloca una cruz para expresar el dolor que experimenta.
- Escala numérica: evaluación del 0 al 10 en el que el 0 es sin dolor y el 10 el dolor es el peor dolor posible.
- Escala cualitativa: selección del dolor dentro del rango ninguno, leve, moderado e intenso.

Estas escalas también sirven para evaluar la efectividad del tratamiento, este dependerá sobre todo del tipo de dolor y de la intensidad de este. Es importante también evaluar el tipo de dolor (somático, visceral, neuropático) que puede ser además combinación de varios, análisis del dolor a lo largo del día

(comienzo y duración, efecto sobre las actividades diarias), factores que lo desencadenan y factores que lo alivian.

Prevención y tratamiento del dolor

El dolor es uno de los efectos secundarios que más afectan a la calidad de vida del paciente, limita las relaciones sociales, influye en la nutrición ya que disminuye el apetito del paciente, impide la realización de ejercicio, genera ansiedad y depresión entre otros muchos efectos que produce.

El tratamiento del dolor se realiza básicamente con tratamiento farmacológico, dependiendo de las características del dolor, de las características individuales del paciente y de los efectos secundarios que presente se seleccionan analgésicos de un escalón u otro, los correspondientes a cada uno los habíamos descrito anteriormente en el capítulo de farmacología, así como la vía de administración y frecuencia de esta.

Además de los analgésicos existen otros fármacos adyuvantes entre los que destacan los antidepresivos, anticonvulsivantes, corticoides, benzodiacepinas, anestésicos, bifosfonatos a parte de estos se utilizan con frecuencia técnicas de cirugía paliativa, bloqueos nerviosos y radioterapia paliativa.

Es importante evaluar la eficacia del tratamiento y en caso contrario analizar la causa de este, ya sea por ineficacia del medicamento prescrito o por problemas relacionados con la medicación. Existen otras técnicas que complementan el tratamiento farmacológico y favorecen su eficacia:

- Rehabilitación y terapia ocupacional: disminuyen la pérdida de fuerza y la movilidad, fortalecen el músculo y las articulaciones y relajan los músculos y reducen la tensión corporal.
- Apoyo psicológico y terapia: es frecuente que los pacientes oncológicos que presenten dolor le den vueltas a la utilización de fármacos por relacionar el dolor con empeoramiento de la enfermedad no querer admitirlo, por creer que van a producir adicción o perder eficacia o por miedo a los efectos secundarios posibles.

Con estas terapias se permite al paciente expresar sus sentimientos y así no caer en depresión, ya que esta es un efecto frecuente en pacientes con dolor, además se llevan a cabo técnicas de relajación que ayudan al control del dolor.

- Dispositivos especiales (TENS): producen electroestimulación produciendo alivio.

V.3.7 Anemia

Es frecuente que se produzcan síntomas como la fatiga, palidez cutánea, mareos, alteración en el ritmo cardíaco entre otros muchos.

Las causas de la anemia son muy variadas, por el tratamiento quimioterápico y la radioterapia ya que producen alteraciones en la médula ósea, debido a sangrados ya sea por cirugía o internos producido por algunos tipos de tumores, algunos tumores producen este efecto y en otros muchos casos debido a efectos secundarios que tienen como consecuencia la anemia.

El tratamiento para disminuir la anemia es a base de fármacos estimuladores de la eritropoyesis, suplementos de hierro, ácido fólico y vitamina b12 y transfusiones de sangre.

V.3.8 Fatiga

La fatiga o cansancio crónico es la sensación permanente de agotamiento debida al curso de la propia enfermedad o al tratamiento recibido, quimioterapia, radioterapia, cirugía, trasplantes de médula ósea y tratamientos biológicos. La causa más frecuente es la anemia, pero existen otros factores que contribuyen como son la mala nutrición, presencia de hipotiroidismo, dolor intenso, los factores psicológicos, las alteraciones de sueño, alteraciones, del sistema inmunológico, y medicamentos coadyuvantes especialmente opioides utilizados para el dolor frecuentemente, antihistamínicos, antidepresivos y antieméticos, aunque muchos otros fármacos pueden influir.

En casos de tratamiento quimioterápico es común que la fatiga aparezca pocos días después de recibido el tratamiento alcanzando su máximo y luego vaya disminuyendo, en tratamiento con radioterapia comienza a las semanas de recibir el tratamiento y se

mantiene más o menos constante según la dosis que irá recibiendo, también se presenta después de las terapias biológicas. fatiga suele disminuir al finalizar el tratamiento, pero queda un resto que persiste durante meses o incluso años ¹⁵³.

Prevención y tratamiento

Debido a la falta de tratamiento específico para esta afección el procedimiento usual es la determinación si es posible de la causa de la fatiga, y así solucionarla, como es el caso en el que es producida por anemia o hipotiroidismo, que se procederá a tratarla. Para la evaluación de la fatiga es necesario apuntar bien los síntomas de fatiga, los momentos en los que se presenta, si es de todo el cuerpo o de alguna extremidad en concreto, el grado de fatiga generalmente los médicos toman una escala de fatiga cero a fatiga total para esta evaluación.

La recomendación principal es el ejercicio físico, es importante la realización de ejercicio entre 3 y 5 horas semanales de manera moderada como ciclismo, natación, andar rápido, por ello hay que buscar un ejercicio que satisfaga al paciente para que no suponga un esfuerzo enorme la realización de este, debido a que muchas veces la fatiga es debida a estados psicológicos alterados se recomienda además complementar con deportes que trabajen también la mente como es el caso del yoga y taichí. Es importante la realización de descansos breves y la evaluación de la fatiga en cada uno de manera individual con el fin de organizarse mejor las actividades diarias. La realización de esto contribuye a aumentar la energía física, disminuir la presión arterial y fortalecer la musculatura cardíaca, aumentar la resistencia, fortalece huesos, tendones y músculos lo que permite la disminución del dolor, mejorar el estado de ánimo y la disposición ante la enfermedad, aumentar el apetito lo que lleva a mejorar la alimentación y por lo tanto el estado general del paciente.

Además, existen fármacos prescritos por los oncólogos para disminuir la fatiga como son fármacos estimulantes como el metilfenidato, modafinilo ¹⁵⁴ y cafeína, corticoides como la dexametasona ¹⁵⁵ y complementos alimenticios como la l-carnitina y el ginseng. Se considera también importante la terapia psicológica con estos pacientes como complemento ¹⁵⁶.

V.3.9 Alteraciones a nivel genito-urológico

V.3.9.1 Disfunción sexual

Tanto la propia enfermedad como los tratamientos recibidos durante el tratamiento de la misma tienen como efecto secundario alterar la sexualidad y la función sexual. La sintomatología que se produce es la disminución de la libido, disfunción eréctil en hombres, dolor y pérdida de sensibilidad en mujeres.

Al contrario que otros efectos secundarios tras la finalización del tratamiento es posible que no desaparezca hasta pasados varios años. En unos casos esto es producido por tumores que afectan directamente a órganos genitales como es el caso por ejemplo del cáncer de próstata, de mama y de útero.

Por otro lado los tratamientos recibidos también afectan en este ámbito, la radioterapia según la zona en que se reciba, la quimioterapia en muchos casos produce también infertilidad tanto en hombres como en mujeres, tratamientos como la hormonoterapia afectan directamente a la libido y a la fertilidad y la cirugía necesaria en muchos procesos oncológicos, la extirpación de ovarios, pecho, glándula suprarrenal, histerectomía entre otras muchas producen una alteración en la sexualidad ya sea directamente por los efectos que esto produce directamente o por la repercusión psicológica que origina.

Asimismo, muchos de los efectos secundarios que se producen durante el cáncer afectan indirectamente a esta condición, se destaca la sequedad vaginal, la fatiga, la incontinencia urinaria que puede provocar incomodidad en este ámbito, el dolor, las alteraciones gastrointestinales y también tienen especial importancia las alteraciones del físico que afectan de manera psicológica.

Prevención y tratamiento

El 90% de los pacientes con cáncer lo sufren en algún momento de la enfermedad por lo que es importante que el personal sanitario aborde el tema ya que no son ellos los que piden ayuda y este es un tema de alta preocupación en ambos sexos, pero especialmente en hombres. En el caso en que es producido por efectos secundarios colaterales se tratarán de abordar individualmente.

Existen fármacos adyuvantes como los inhibidores de la fosfodiesterasa para hombres, y además complementos alimenticios para ambos sexos como la Maca Andina, también dilatadores vaginales para las mujeres, todo esto ayudará en el proceso.

V.3.9.2 Incontinencia urinaria

Se define como la incapacidad para controlar los músculos del esfínter puede ir desde leve en momentos puntuales de sobre esfuerzo a graves incontinencia permanente, esto puede ser por un daño directo sobre el músculo, en los nervios que transmiten las señales o por otras alteraciones originadas en el organismo que dan lugar a este efecto secundario.

Esto puede ser producido directamente por algunos tipos de cáncer como el de próstata, uretra, vejiga, colorrectal, ginecológicos, cerebrales, cánceres que causen tos crónica y por tanto produzcan un esfuerzo continuo en la vejiga como el de pulmón o esófago, los tratamientos con radioterapia en la zona pélvica, la quimioterapia y terapias hormonales.

Prevención y tratamiento

Es importante la educación al paciente con hábitos diarios recomendando el control en el consumo de líquidos, haciendo especial énfasis en no limitar el consumo de líquidos y la selección del momento en que se hace, para programar la micción. Se recomienda también la ejercitación de los músculos para fortalecerlos con los ejercicios de kegel.

Existen además terapias farmacológicas como la tolterodina, succinato de solifenacina, mirabegrón entre otros que permiten disminuir esta sintomatología, además existen dispositivos médicos como los pesarios y dispositivo uretral y cirugías para controlar el esfínter.

Además, existen productos sanitarios tales como compresas, pañales especiales de adultos, protectores de cama, cremas protectoras de la zona, que ayudarán a mejorar la calidad de vida de pacientes con esta afección.

V.3.10 Alteraciones en la coagulación

El cáncer propicia que se active el sistema de coagulación y además las propias células tumorales generan factores implicados en el proceso trombótico. Pero este riesgo es debido a varios factores que potencian que aparezca trombosis, son importantes las características individuales de cada paciente, enfermedades crónicas, hábitos de vida, sexo, raza, tanto el tipo de tumor que presenta como el estado de este y el tratamiento recibido también influirán los marcadores sanguíneos, recuento de plaquetas, leucocitos y hemoglobina.

FACTOR DE RIESGO		RIESGO RELATIVO ESTIMADO
CONDICIONES HEREDITARIAS	Déficit antitrombina	25
	Déficit proteína C	10
	Déficit proteína S	10
	Mutación factor V Leyden	50
CONDICIONES ADQUIRIDAS	Cirugía mayor o trauma	5-200
	Historia de trombosis	50
	Síndrome antifosfolípidos	10
	Edad < 70	10
	Patología médica con hospitalización	5
	Embarazo	7
	Estrógenos	5
	ACO	2
	THR	2
	Tamoxifeno	5
	Obesidad	1-3
CANCER		5

Tabla 5. Factores de riesgo de trombosis venosa (New England Journal of Medicine, 2004)

Es frecuente la administración de fármacos anticoagulantes junto con algunas terapias oncológicas, suelen ir incluidos en el protocolo, generalmente el ácido acetilsalicílico y las heparinas de bajo peso molecular.

V.3.11 Alteraciones nerviosas

Estas son multicausales, por el tratamiento tanto el propio de la enfermedad como fármacos coadyuvantes, factores individuales de cada paciente y enfermedades ya existentes anteriormente. Dentro de estas alteraciones destacamos los trastornos de sueño y el nerviosismo.

V.3.11.1 Trastornos del sueño

Los más frecuentes que se producen durante un cáncer son:

- Insomnio: Dificultad tanto para conciliar el sueño nocturno como para mantenerlo a lo largo de la noche, esto tiene consecuencias durante el día tales como irritabilidad, nerviosismo, cansancio, problemas en la concentración y puede agravar otros efectos secundarios tales como la fatiga y el dolor.
- Hipersomnia: Es la sensación de sueño permanente tanto por el día como por la noche, que no se alivia tras dormir.
- Pesadillas: sueños aterradores que interrumpen el sueño del paciente, generalmente son debidas a miedos del paciente, a dolor y a medicamentos coadyuvantes

Además de las causas descritas hay otras que pueden favorecer su aparición como son la anemia, los tumores cerebrales, depresión, la alteración hormonal y el hipotiroidismo entre otros muchos. Estos síntomas aparecen generalmente entre 3 -12 semana de finalizar el tratamiento y puede durar hasta semanas después.

Prevención y tratamiento

Es muy importante para el paciente poder dormir y descansar para poder llevar mejor tanto la enfermedad en sí como el tratamiento recibido, y mantener el cuerpo en buenas condiciones físicas y mentales.

Es fundamental analizar a ser posible la causa que produce la alteración del sueño y tratar de solucionarla ya sea médica o característica del paciente por otro lado existen fármacos que van a ayudar a conciliar el sueño en caso de insomnio como son los fármacos ansiolíticos y existen también compuestos naturales que facilitan la conciliación del sueño tales como melatonina, valeriana, pasiflora, melisa, etc.

La terapia con un psicoterapeuta ayuda mucho en estos efectos ya que se basa en hablar del tema y exponer los sentimientos que el paciente presenta y que es muchos casos son la causa en estos trastornos.

Además, se recomiendan unas pautas para modificar los hábitos diarios del paciente como organizar las horas de sueño siguiendo unos horarios, ejercicio diario, evitar alimentos pesados, evitar alcohol y cafeína y estar relajados antes de irse a la cama.

V.3.11.2 Ansiedad

Se ocasiona generalmente como una consecuencia del temor ante la incertidumbre o el temor ante algo ya conocido, la sintomatología que se suele presentar es dolor, tensión muscular, alteraciones en el sueño, irritabilidad, preocupación excesiva por todo, dificultad para concentrarse, opresión en el pecho, palpitaciones, sudores, alteraciones gastrointestinales, mareos e hipertensión arterial.

Existen numerosos fármacos para tratar el nerviosismo y la ansiedad que genera en ocasiones este, aunque en casos de pacientes oncológicos la terapia permite controlar bastante este efecto y detectar la causa de él. Se realizan además unas recomendaciones generales de hábitos que ayudan al paciente a prevenir este efecto o en su caso a tenerlo controlado.

Se recomienda suprimir el consumo de alcohol, realización de ejercicio diario, realización de respiraciones lentas y con pausas para controlar la ansiedad buscar actividades que entretengan y mantengan la mente distraída.

V.3.12 Otros efectos secundarios

V.3.12.1 Menopausia

Se define como la pérdida de capacidad para la reproducción debido a un cese de la actividad de los ovarios, de forma que se dejan de producir estrógenos por la glándula suprarrenal. Algunos tratamientos de cáncer producen tanto menopausia propiamente dicha como sintomatología menopaúsica sin producirla directamente, entre ellos algunas quimioterapias, la terapia hormonal y la cirugía.

En hombres también se produce alguna de esta sintomatología relacionado frecuentemente con los tratamientos hormonales. Entre esta sintomatología se destaca:

- Sequedad vaginal: es muy frecuente como ya hemos comentado la alteración de las mucosas, existen lubricantes que contienen entre otros componentes poliacrilamida, glicerina, alantoína, extracto de ginkgo biloba y parafina que ayudaran a mantener el ph de la zona en condiciones normales que favorecerá además del bienestar del paciente a prevenir la colonización y por tanto las infecciones.
- Osteoporosis: se tratan terapia farmacológica de bifosfonatos, calcio y anticuerpo monoclonales.
- Sofocos
- Insomnio y depresión

- Alteraciones en la función sexual
- Fatiga

Estos efectos en su mayoría persisten una vez finalizado en tratamiento, aunque pueden ser tratados y disminuir su grado durante el mismo.

V.3.12.2 Efectos cardiopulmonares

Son afecciones que afectan al corazón y a los pulmones. Pueden ser causados por el propio cáncer, por el tratamiento quimioterápico recibido o por otras afecciones del paciente. Entre los más frecuentes se encuentran:

- Disnea: es la dificultad para respirar, puede originarse por múltiples causas como hemos indicado además el estado previo del paciente influye de manera considerable, ya sea por causa física como por ejemplo EPOC y anemia o psicológica como la ansiedad.
- Para el tratamiento se utilizan fármacos como antibióticos, corticoides, diuréticos, broncodilatadores y técnicas quirúrgicas como la eliminación de líquido en pulmones y alrededor del corazón y colocación de prótesis para facilitar la respiración. También se utiliza quimioterapia y radioterapia paliativas. Además, se recomienda fisioterapia con espirómetro.
- Tos crónica: las causas son las mismas que la disnea. Se utilizan fármacos mucolíticos para limpiar las vías respiratorias en el caso en que sea tos productiva, si se trata de tos seca o irritativa se utilizan antitusígenos como el dextrometorfano y opioides como la codeína.

Estos síntomas son muy importantes, ya que pueden derivar a otros tales como el síndrome de vena cava superior, derrame pleural y derrame pericárdico entre muchos otros.

V.3.12.3 Alteración de la zona de ostomía

Muchos pacientes con cáncer son sometidos a ostomización, por lo que es importante un buen cuidado de la estoma para prevenir la irritación e infección de este y que se produzcan otros efectos añadidos.

Se proporcionarán al paciente consejos higiénico-dietéticos adecuados como son: limpiar diariamente el estoma, no utilizar productos irritantes ni depilar la zona, es importante la elección correcta del disco ya que irá disminuyendo conforme cicatrice

este, existen polvos para poner antes de pegar el disco, también pastas que facilitan el sellado, es importante también controlar la alimentación, existen pautas de recomendación de alimentos para estos pacientes.

V.4 ATENCIÓN FARMACEUTICA

El concepto de atención farmacéutica fue publicado por primera vez por los profesores Hepler y Strand de las Universidades de Florida y Minnesota en USA en 1990, la definieron como “la provisión responsable de la farmacoterapia con el propósito de alcanzar unos resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente. Estos resultados son la curación de la enfermedad, eliminación o reducción de la sintomatología del paciente, interrupción o enlentecimiento del proceso patológico y prevención de una enfermedad o de una sintomatología” ¹⁵⁷ .

En 1993 la Organización Mundial de la salud (OMS) redactó un informe conocido como informe sobre Tokio ¹⁵⁸ en el que se reconocían las responsabilidades del farmacéutico y las necesidades para el paciente y la comunidad de la atención farmacéutica

Es imprescindible destacar la importancia de que el farmacéutico establezca una relación con el paciente con el fin de detectar, resolver y prevenir los problemas que puedan surgir durante el tratamiento farmacológico ¹⁵⁹.

En 1990 Linda Strand define el concepto de problemas relacionados con la medicación (PRM), como una circunstancia para un paciente y momento concreto, que podría interferir con un resultado óptimo de su farmacoterapia.

Los tipos de PRM han sido descritos y modificados en varias ocasiones, se clasificaron por primera vez en 1990 por Strand y Col. ¹⁶⁰ sin ningún tipo de agrupación.

Posteriormente, se realizaron diversas modificaciones y clasificaciones en los tipos de PRM en 1993 se estableció una clasificación basada en la de Hepler y Strand llevada a cabo por la American Society of Hospital Pharmacist (ASHP) ¹⁶¹, en 1998 llevó acabo en España el primer consenso de Granada ¹⁶²y la modificación de la clasificación de ASHP de los PRM ¹⁶³, en el año 2002 se publicó la clasificación de PRM según el sistema de PI-DOC Schaefer ¹⁶⁴ y el segundo Consenso de Granada ¹⁶⁵ y finalmente en el año 2007 se lleva a cabo el tercer Consenso de Granada en el cual se diferencia los conceptos de PRM y RNM (resultados negativos de la medicación).

Se definen los PRM como “aquellas situaciones que durante la utilización de medicamentos pueden llevar a la aparición de RMN (Resultados Negativos asociados a

la Medicación)", éstos a su vez se definen como "aquellas situaciones en las que no se alcanzan los objetivos esperados con el uso de un fármaco o la aparición que nuevos problemas de salud asociados al medicamento empleado" ¹⁶⁶.

Según este consenso los PRM se clasificaron de la manera expuesta a continuación:

- 1- Administración errónea del medicamento
- 2- Características personales
- 3- Conservación inadecuada
- 4- Contraindicaciones
- 5- Dosis, pauta y/o duración no adecuadas
- 6- Duplicidad
- 7- Errores en la dispensación
- 8- Errores en la prescripción
- 9- Incumplimiento
- 10- Interacciones
- 11- Otros problemas de salud que afectan al tratamiento
- 12- Problemas de efectos adversos
- 13- Problema de salud insuficientemente tratado
- 14- Otros

Actualmente está siendo revisada esta clasificación de PRM por el panel de expertos de la Red Europea de Atención Farmacéutica (PCNE), con el objetivo de actualizarla, en ella uno de los puntos a tratar son las intervenciones llevadas a cabo y la aceptación de éstas.

Además, se propuso una clasificación para los RNM basada en los requisitos que todo medicamento debe tener, que sea necesario, efectivo y seguro:

- 1- Necesidad:
 - Problema de salud no tratado. El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita.
 - Efecto de medicamento innecesario. El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.
- 2- Efectividad:
 - Inefectividad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una ineffectividad no cuantitativa de la medicación.
 - Inefectividad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una ineffectividad cuantitativa de un medicamento.
- 3- Seguridad

- Inseguridad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.
- Inseguridad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.

Es destacable la unión del personal sanitario para la prevención y detección de los PRM ya que esto puede ayudar a obtener un beneficio mayor de la terapia farmacéutica, se están realizando diferentes acciones para gestionar y unificar la intervención en este punto ¹⁶⁷.

La atención farmacéutica a pacientes oncológicos tiene especial importancia ya que se presentan diferentes frentes, como se habló en la mesa redonda “La oficina de farmacia y el cáncer” celebrada en Infarma (2014) en Madrid, es importante el abordaje de esta acción debido a que en muchos casos, aunque el tratamiento sea recibido en el hospital, los efectos secundarios se padecen posteriormente cuando el paciente regresa a casa o incluso días más tarde, además el número elevado de fármacos que se prescriben a los pacientes hace que se puedan producir errores en la administración de estos y la importancia del elevado número de pacientes en los que el cáncer se convierte en una enfermedad crónica que han de ir tratando según su evolución . Se destacó finalmente la importancia en la educación sanitaria de los hábitos higiénico-dietéticos que contribuyen a mejorar tanto la curación como la calidad de vida del paciente.

Analizando las distintas acciones realizadas por los farmacéuticos comunitarios en distintos ámbitos tanto durante la enfermedad como posteriormente sobre las secuelas que ésta deja, observamos un alto porcentaje de mejoría y unos resultados óptimos, se mejora tanto la salud del paciente como la calidad de vida de éste ^{168,169} .

Por otro lado, cabe destacar además la importancia de la prevención de enfermedades en la que el farmacéutico comunitario juega un papel primordial, con una buena atención farmacéutica se contribuye a la detección precoz de estas y por tanto a mejorar los resultados y acortar el tiempo de curación¹⁷⁰.

VI.MATERIAL Y MÉTODOS

V.MATERIAL Y MÉTODOS

VI.1. ENTORNO ASISTENCIAL

VI.1.1. Área sanitaria

El Sistema sanitario de la comunidad de Madrid según la Ley 12/2001, se organiza en un Área Sanitaria Única integrada por el conjunto del territorio de la comunidad de Madrid ¹⁷¹. De conformidad con el artículo 2 de la Ley 16/1997, de 25 de abril, de Regulación de las Oficinas de Farmacia, la Zonificación farmacéutica de la Comunidad de Madrid consta de 227 zonas farmacéuticas de las cuales 261 son urbanas y 16 rurales.

El presente estudio de Tesis Doctoral, la inclusión de pacientes y, por tanto, la recogida de datos se ha llevado a cabo en una Oficina de Farmacia ubicada en el barrio de Chamberí, zona urbana en el centro de Madrid.



Figura 6. Situación del distrito de Chamberí en el mapa de Madrid capital ¹⁷²

El distrito de Chamberí está a su vez formado por los barrios de Gaztambide, Arapiles, Trafalgar, Almagro, Río Rosas y Vallehermoso.

Al inicio del estudio, en enero de 2016, este distrito constaba de un total de 137.971 habitantes de los cuales eran 60.093 hombres y 77.878 mujeres.

Barrios	Hombres	Mujeres	Total
Gaztambide	9856	12.865	22.721
Arapiles	10.719	13.580	24.299
Trafalgar	10.798	13.646	24.444
Almagro	8.560	11.119	19.679
Rio Rosas	11.708	15.214	26.922
Vallehermoso	8.452	11.454	19.906
Total	60.093	77.878	137.971

Tabla 6. Número de habitantes por barrio en el distrito Chamberí ¹⁷³

VI.1.2. Oficina de Farmacia

En la Ley 19/1998, de 25 de noviembre, de Ordenación y Atención Farmacéutica (AF) de la Comunidad de Madrid ¹⁷⁴, se regula de manera muy especial las Oficinas de Farmacia como establecimientos sanitarios privados, de interés público, que siguen un modelo adaptado a la situación específica de la Comunidad de Madrid.

Esta Ley proporciona especial importancia y extensión a las Oficinas de Farmacia en lo que respecta a las funciones y servicios, teniendo en cuenta que la base de la Atención primaria en el ámbito farmacéutico es llevada a cabo por las Oficinas de farmacia.

En el citado ámbito competencial, la mencionada Ley, aplica al campo de la práctica farmacéutica el Uso Racional del Medicamento, garantizando de forma adecuada la AF en la Comunidad de Madrid, entendiendo este concepto como “la provisión responsable de la terapia medicamentosa con el propósito de conseguir resultados definidos que mejoren la calidad de vida del paciente”.

VI.1.3. Funciones y Estructura de la Oficina de Farmacia

Las funciones y servicios de las Oficinas de Farmacia deben realizarse en colaboración con la Administración Sanitaria y actuando en coordinación con otros profesionales sanitarios en el área de salud, vienen recogidas en los artículos 9 al 19, según la Ley 19/1998, de 25 de noviembre citada anteriormente y consisten en:

- Adquisición, conservación, custodia y dispensación de medicamentos y productos sanitarios.
- Elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales.

- Información de medicamentos.
- Elaboración de protocolos de actuación en la atención farmacéutica.
- Seguimiento farmacoterapéutico.
- Farmacovigilancia.
- Funciones relacionadas con la prevención y promoción de la salud.

El personal técnico-farmacéutico de las Oficinas de Farmacia se encuentran regulados por la mencionada ley en los artículos 23 a 28 y 41,42 y 57, en ella se recogen las figuras de director técnico, regente, sustituto y adjunto detallando todo lo referente a nombramientos, cese e incompatibilidades.

Además, el personal farmacéutico se clasifica según sus aptitudes profesionales, titulaciones y contenido general de prestación en diferentes grupos y subgrupos profesionales: Personal facultativo, personal técnico, personal auxiliar de farmacia, personal administrativo y personal subalterno ¹⁷⁵.

VI.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población objeto de estudio fueron pacientes diagnosticados de cáncer, y en proceso de tratamiento antineoplásico ambulatorio que acudían a la farmacia a retirar medicación para esta enfermedad. Se descartaron aquellos que por las características de la enfermedad no podían someterse a evaluación ni realización de intervención farmacéutica.

Sobre los pacientes seleccionados se realizó el análisis detallado de la terapéutica, intervención farmacéutica cuando se consideró necesario y se evaluó la eficacia de esta intervención en todos los pacientes que finalizaron voluntariamente el estudio.

VI.2.1 Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años en el momento del inicio del estudio.
- Pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales de dispensación en farmacia comunitaria, hormonoterapia (oral o intramuscular) y tratamiento oncológico recibido en el hospital y que continúan de forma ambulatoria.

VI.2.2 Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años.

- Pacientes que acuden a la unidad de cuidados paliativos.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer cutáneo (incluido melanoma).
- Pacientes que por las características de su enfermedad no eran susceptibles de intervención farmacéutica.

VI.2.3 Tamaño muestral

Se recogieron los datos de pacientes que cumplían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, entregándoles previamente en consentimiento informado, y se procedió a realizar el estudio.

VI.2.4 Paciente oncológico y tipos de neoplasias presentes en el estudio

Los pacientes con cáncer presentan gran relevancia en el ámbito de la atención farmacéutica desarrollada en la farmacia comunitaria debido a la complejidad de sus tratamientos, la necesidad de individualización de la posología y la polimedicación que presentan, debida tanto a la edad como a la terapia de soporte al tratamiento que se les administra y por lo que se requerirá mayor control. La combinación de estos factores favorece la aparición de efectos adversos y PRM relacionadas con los medicamentos.

Los tipos de neoplasias que presentaban los pacientes de la población de estudio fueron las siguientes ¹⁷⁶:

- Mama: Consiste en el crecimiento desenfrenado de células malignas en el tejido mamario con capacidad invasora y metastatizante. En el 99% de los casos se presenta en mujeres. Los tipos más frecuentes de cáncer de mama son el carcinoma ductal y el carcinoma lobulillar. El tratamiento de este tipo de cáncer es multidisciplinar, precisa de la combinación de distintas modalidades terapéuticas, entre las que están principalmente la cirugía, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia y la terapia biomolecular.
- Colorrectal: Es una enfermedad con componente genético, producida por el crecimiento incontrolado del revestimiento del intestino grueso y con capacidad de invasión de órganos a distancia. El tratamiento principal solo o en combinación son la cirugía, quimioterapia (incluyendo anticuerpos monoclonales) y radioterapia.
- Ovarios: Cualquier tumor maligno originado en el ovario que causa un crecimiento descontrolado de células epiteliales, es desconocido todavía el mecanismo que causa dicha alteración. Existen 3 tipos, carcinoma epitelial,

tumores de células germinales y tumores de estroma. El tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica del tumor primario seguido generalmente de quimioterapia.

- **Próstata:** Consiste en la proliferación e invasión descontrolada de células tumorales a nivel de la glándula prostática. Los más frecuentes son adenocarcinomas, también se pueden producir sarcomas, carcinoma de células transicionales, de células pequeñas, epidermoides o escamosos. El tratamiento sería según el caso cirugía, radioterapia y hormonoterapia, solas o en combinación.
- **Pulmón:** Hace referencia a las células malignas derivadas de las vías respiratorias o del parénquima pulmonar. Existen dos tipos principalmente, de células pequeñas o microcítico y de células no pequeñas. El tratamiento depende de la diseminación del tumor, del tamaño de este y del estado general del paciente, tratándose generalmente con cirugía, radioterapia y quimioterapia.
- **Renal:** Se origina en células ubicadas en el revestimiento de los túbulos del riñón. Su clasificación se puede hacer atendiendo al estadio y riesgo o considerando la evaluación histológica y molecular. El tratamiento varía según el estadio del tumor, cirugía, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia.
- **Cérvix:** La mayoría están formados por células escamosas, aunque también pueden tratarse de adenocarcinomas y otras histologías. El virus del papiloma humano está presente en más del 99% de los casos, lo que lo convierte en el factor de riesgo más importante. El tratamiento depende de la localización del tumor, estado de este, estado general del paciente y la intención de tener hijos. Se incluye cirugía, radioterapia y quimioterapia.
- **Vesical:** Es el tumor más frecuente de la vía urinaria, el 90% se originan a nivel de la vejiga, un 8% a nivel de la pelvis y un 2% en uréter o uretra. El tratamiento depende del estadio en el que se encuentra y del estado general del paciente, incluye cirugía, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y embolización.
- **Tiroides:** Es la neoplasia endocrina más frecuente. El tratamiento consiste en cirugía, tratamiento hormonal con supresión de TSH (hormona estimulante de la tiroides), yodo radiactivo, quimioterapia, radioterapia y terapia dirigida.
- **Hematológico:** Incluyen los procesos tumorales que afectan al tejido hematopoyético y al sistema linfático. Se clasifican en neoplasias mieloide, linfoides y otros procesos. El tratamiento de este proceso es complejo y depende de múltiples factores según el tipo del que se trate.
- **Tumores ORL:** son bastante infrecuentes. El tratamiento incluye, cirugía, quimioterapia y radioterapia.

VI.3. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio cuasi-experimental antes-después, con seguimiento longitudinal, prospectivo y con finalidad analítica sobre los pacientes que presentaban cáncer y con sintomatología en el momento que acudían a la farmacia. Una vez recogidos los datos de los pacientes se analizó y evaluó:

- Intervención sobre la medicación

Es frecuente que los pacientes acudan a la farmacia comunitaria solicitando información sanitaria debido a que no conocen la correcta utilización de los fármacos prescritos, posología, efectos secundarios, duración, etc.

Desde la farmacia se explicó el uso adecuado de los fármacos, se midió la adherencia al tratamiento y se instauraron soluciones para potenciar este.

- Intervención sobre la sintomatología

Es frecuente que se produzca distinta sintomatología ya sea por la propia enfermedad o por los efectos secundarios producidos por los fármacos tanto para el tratamiento antineoplásico como los indicados como terapia de soporte para control de síntomas, se propondrá en los casos que se considere una solución, además se procedió a la detección de PRM y RNM y a la resolución de estos en los casos que fue posible.

- Intervención sobre los hábitos diarios.

Tener hábitos diarios es muy importante en estos pacientes ya que favorece la calidad de vida del paciente ayudándole a controlar mejor los síntomas y por tanto al cumplimiento terapéutico. Se procedió a dar consejo oral y escrito mediante documentos informativos en función de lo que requería cada paciente, se les aconsejaron algunos fármacos que no requerían receta médica para acelerar el proceso de recuperación.

VI.4. DESARROLLO

VI.4.1. Ámbito temporal

El estudio se realizó durante 15 meses, desde abril de 2016 hasta Julio de 2017. Se realizó la recogida de datos mediante una encuesta elaborada para tal fin, un análisis

de datos iniciales de cada paciente y la intervención farmacéutica cuando se consideró necesario. El análisis de resultados se realizó posteriormente durante los meses de septiembre a noviembre de 2016. (v. Tabla 7)

enero 2016-marzo 2016	Recogida de datos y selección de pacientes
abril 2016- julio 2017	Intervención y recogida de datos
septiembre 2017 –octubre 2017	Análisis de resultados y conclusiones
noviembre 2017	Realización de estudio estadístico

Tabla 7. Desarrollo temporal del estudio

VI.4.2. Metodología

Se utilizó la metodología Dader de Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT). Este método fue diseñado por el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada, permite al farmacéutico por un lado realizar un SFT con unas pautas claras y sencillas de manera sistematizada y por otro lado el diseño de un plan de actuación con el paciente que promueva la continuidad del SFT en el tiempo ¹⁷⁷.

Para la realización del estudio en pacientes oncológicos se realizó el protocolo siguiente:

1- Oferta del servicio

Explicación de los objetivos del estudio y entrega del consentimiento informado (Anexo I).

2- Entrevista farmacéutica (primera entrevista).

Recogida de datos con una encuesta realizada ad hoc para el estudio (Anexo II).

La encuesta consta de tres bloques principales:

- Datos personales: Edad, género, antecedentes tumorales propios y familiares, situación laboral, situación familiar, hábitos higiénico-dietéticos y estilo de vida, tipo de tumor, presencia de metástasis y la localización de esta.
- Medicación: Datos relativos tanto a la medicación oncológica como a fármacos de soporte.
- Sintomatología: Datos relativos a la sintomatología que pueden aparecer según su grado de intensidad (incluyendo en este apartado los síntomas derivados de efectos secundarios al tratamiento farmacológico).

Inicialmente se realizó una validación de la encuesta, para ello se tomó un grupo control de 20 pacientes y una vez comprobada su eficacia, se procedió a realizar al resto. Se incorporaron los datos en una ficha individual para cada paciente (Anexo III).

3- Estado de situación

Una vez cumplimentada la encuesta inicial se evaluó el estado de cada paciente, analizando su enfermedad y farmacoterapia en el momento inicial.

Se realizó el test de Morinsky-Green-Levine para evaluar la adherencia al tratamiento oncológico al inicio del estudio (Anexo IV) y por último se recogieron los datos referentes a los resultados negativos asociados a la medicación de cada paciente (Anexo V).

4- Fase de estudio

Se estudian las características de cada paciente individualmente, se consulta con las bases de datos especializados, como la Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), Asociación Americana del Cáncer y el Instituto Nacional del cáncer. Se recopila la información requerida en cada caso, para posteriormente buscar la respuesta más eficaz ante cada situación.

5- Fase de evaluación

Con la información obtenida en el paso anterior se analiza la adherencia al tratamiento, los RNM y PRM que pueda sufrir cada paciente y el resto de la sintomatología.

6- Fase de intervención

Se realizaron diferentes estrategias de intervención farmacéutica, para potenciar la adherencia al tratamiento en los casos necesarios y la resolución de RNM, además se proporcionaron medidas higiénico-sanitarias en función de las necesidades de cada paciente de manera oral y escrita (Anexo VI).

Se intervino en la medicación, en estos pacientes la medicación indicada para el propio proceso oncológico generalmente la tienen controlada y saben cómo administrársela ya que es una enfermedad grave y a la que los pacientes tienen respeto, el problema viene con la medicación de soporte, en estos casos ya sea por parecer de menor importancia o por el aturdimiento de información que tienen los pacientes no se administra adecuadamente y por lo tanto no se obtiene el objetivo deseado o no se puede valorar bien el cambio de esta a otra más efectiva. La medicación de soporte es esencial para el buen desarrollo de la enfermedad, es

importante tratar de mantener la salud del paciente en las mejores condiciones posibles para que la medicación oncológica sea efectiva y se puedan administrar las dosis adecuadas y cumplir los tiempos programados, optimizando así la terapia farmacológica.

Por otro lado, en algunos casos se prescribe a los pacientes medicación a utilizar en caso de algunos síntomas, pero no controlan bien cuando tomarla, desde la farmacia se proporcionó también ayuda en estos casos

7- Entrevistas sucesivas

Según la intervención realizada y sobre que se realizara se pactaba un tiempo para la revisión del paciente.

VI.4.3 Recogida de datos y resultados.

Dentro del material que se va a utilizar para la recogida de datos se encuentra la encuesta elaborada para tal fin, ficha de intervención farmacéutica, ficha de adherencia al tratamiento, ficha de RNM y por último una hoja de datos Excel elaborado para la recogida de datos en el cual se irá incluyendo toda la información recogida a lo largo del estudio. Se utilizan distintas fuentes para el estudio de cada caso en particular y en el conjunto de ellos, entre ellas destacan:

- fichas técnicas de los medicamentos, contienen la información científica esencial sobre el medicamento, basadas en los ensayos realizados por el laboratorio antes de la autorización y comercialización.
- base de datos BOT (Consejo General de Colegios oficiales de farmacéuticos) aplicación informática para la consulta homogénea y actualizada relativa a medicamentos, productos de parafarmacia, enfermedades e interacciones, así como para facilitar el ejercicio de la AF, en el ámbito de la farmacia comunitaria.
- Medline-Pubmed, búsqueda de libre acceso a base de datos de referencias bibliográficas y resúmenes de artículos de investigación biomédica.

VI.5. VARIABLES

A continuación, se detallan las variables seleccionadas, se indica su significado y cómo fueron recogidas:

1- Variables sociodemográficas

Población de estudio

- Sexo (variable cualitativa, se diferencia entre hombre y mujer)
- Edad (variable cuantitativa, se expresó en años por rango de edad)

Antecedentes familiares de cáncer (variable cualitativa dicotómica (si/no))

Situación laboral y familiar

- Situación laboral (variable cualitativa, se dividieron según su situación antes del diagnóstico en: activo, trabajo en casa, desempleado y jubilado).
- Situación familiar (variable cualitativa, se divide en vive solo o acompañado)

2- Hábitos diarios

Hábitos higiénico-dietéticos

- Hábitos higiénicos
 - . Corporales (variable cualitativa dicotómica (si/no), se preguntó si utilizaban y cuál en su caso, gel de ducha, crema, colonia, esponja y otros y diferenció entre los que presentaban o no hábitos.
 - . Bucales (variable cualitativa dicotómica (si/no), se preguntó si utilizaban y cuál en su caso, colutorio, pasta de dientes, dentadura postiza y otros y se diferenció entre los que presentaban o no hábitos.
- Hábitos dietéticos
 - . dieta especial (variable cualitativa dicotómica (si/no) y el tipo de dieta)
 - . Complementos alimenticios (variable cualitativa dicotómica (si/no) y señalar cuales).

Ejercicio físico (variable cualitativa dicotómica (si/no) y el número de veces por semana)

Consumo de tabaco (variable cualitativa dicotómica (si /no), en caso de fumadores se preguntó por el número de cigarrillos diarios)

Consumo de alcohol (variable cualitativa dicotómica (si/no), diferenciando en vasos de vino/ cervezas y copas por semana).

3- Variables clínicas

- Tipo de cáncer (variable cuantitativa, se apuntó el tipo de tumor)
- Metástasis (variable cualitativa dicotómica (si/no). En el caso de que se hubiera extendido seleccionar la zona hueso, hígado, pulmón, cerebro y múltiple)

4- Variables farmacológicas

- Se agrupa a los pacientes según la terapia recibida (variable cuantitativa, se dividen en tratamiento hospitalario, terapia antineoplásica y terapia hormonal).
- Tratamiento hospitalario (variable cualitativa, se seleccionó entre las opciones siguientes: quimioterapia y radioterapia anterior y en su caso si fue, hace menos de 6 meses, entre 6-12 meses, 1-3 años, 3-5 años o más de 5 años, y quimioterapia y radioterapia actual, en este caso se seleccionó entre menos de 3 meses, 3-12 meses, más de un año).
- Fármacos antineoplásicos orales de dispensación en farmacia ambulatoria (variable cualitativa, se seleccionó el tipo de terapia utilizada).
- Hormonoterapia (variable cualitativa, se seleccionó el tipo de terapia utilizada).
- Terapia de soporte (variable cualitativa, se tomaron los datos del resto de medicación asociada a la enfermedad).

5- Variables sobre la sintomatología

Se valoraron, los síntomas elaborando para ello una escala general ad hoc, con el fin de unificar las respuestas y, por tanto, los resultados; en ella se pretende valorar la intensidad de estos en cada paciente con una escala numérica del 1 al 10, basándose en el ritmo/actividad de vida diario siendo el 1 leve, no permanente y que no interfiere en el ritmo de vida o actividad diaria, además de sin afectación psicológica en el paciente y siendo el 10 el máximo grado de discomfort e imposibilidad de realizar ningún tipo de actividad cotidiana o afectación psicológica grave.

Se clasificó del siguiente modo, asignando tres grados de intensidad: Del 1 al 3, grado 1, del 4 al 6, grado 2 y del 7 al 10, grado 3.

Se valoraron los siguientes síntomas:

- Alteraciones a nivel oral: para evaluar las más frecuentes utilizamos la escala general elaborada para tal fin, en el caso de candidiasis nos limitamos a apuntar la presencia o ausencia de esta.
- Alteraciones dermatológicas: utilizamos la escala general elaborada.
- Alteraciones gastrointestinales: utilizamos la escala general elaborada.

- Anemia: nos limitamos a tomar datos sobre la ausencia o no de este efecto.
- Fatiga: utilizamos la escala elaborada.
- Dolor: utilizamos la escala analgésica EVA para medir el dolor.
- Alteraciones urológicas: utilizamos la escala elaborada.
- Alteraciones sobre la salud mental: utilizamos la escala elaborada.
- Otros síntomas

6- Variables de la intervención farmacéutica

Variables sobre la adherencia al tratamiento

Para medir la adherencia al tratamiento se utilizó el Test de Morinsky-Green-Levine, método validado para diversas enfermedades crónicas, desarrollado originalmente para para el cumplimiento de la medicación en pacientes con hipertensión arterial ¹⁷⁸.

Consta de 4 preguntas sencillas y fáciles de realizar en la farmacia comunitaria con respuesta dicotómica (Si/No) que ponen de manifiesto la conducta del paciente con respecto a la medicación a la vez que da información sobre la causa del incumplimiento.

Estas preguntas son:

- 1- ¿Olvida alguna vez los medicamentos para tratar su enfermedad?
- 2- ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?
- 3- ¿Deja de tomar la medicación cuando se encuentra bien?
- 4- Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?

El paciente se considera cumplidor si contesta a las preguntas de la manera: no/si/no/no, en caso contrario en paciente se considera no adherente.

Esta prueba se realizó sobre la medicación oncológica (quimioterápicos orales y terapia hormonal), dividiendo los pacientes en cumplidores y no cumplidores antes y después de la intervención.

Asimismo, se anotaron las causas de incumplimiento en los pacientes antes y después de la intervención (olvido de alguna toma, no tomar la medicación a las horas adecuadas, dejar de tomar la medicación si se encuentra mal, dejar de tomar la medicación si se encuentra bien).

Variables sobre Problemas Relacionados con la Medicación (PRM) y Resultados Negativos Asociados a la Medicación (RNM).

Para la detección de Problemas Relacionados con la Medicación (PRM) y Resultados Negativos Asociados a la Medicación (RNM) en la población del estudio, estos se

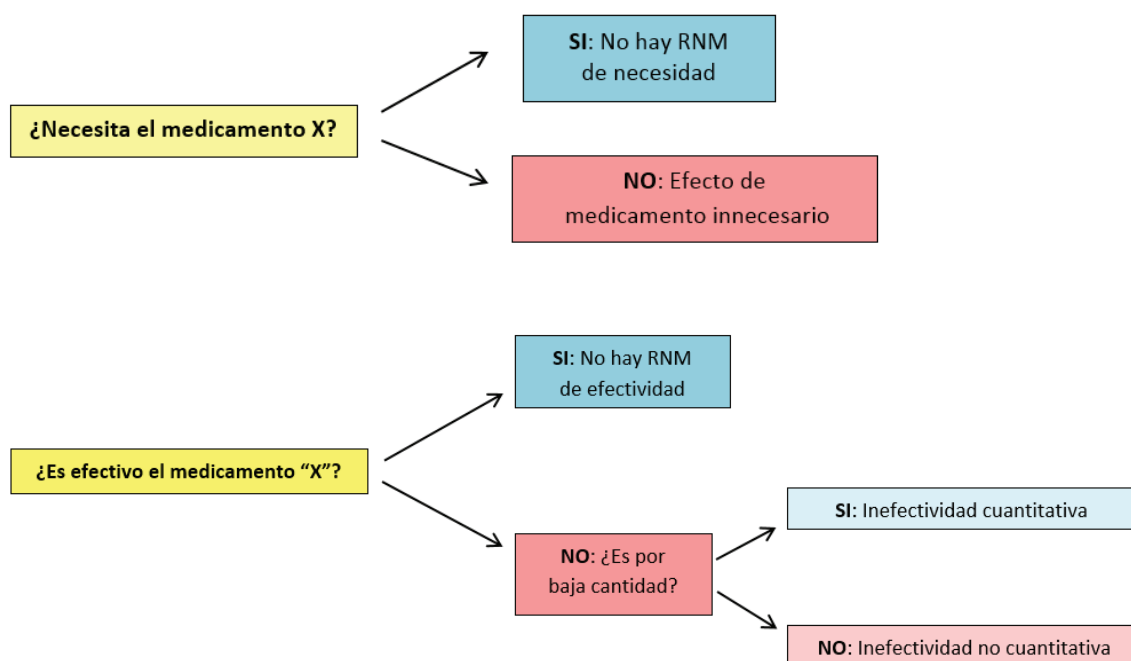
clasificaron según el Tercer Consenso de Granada sobre “Problemas Relacionados con los Medicamentos y Resultados Negativos a la Medicación”, en este se asumen los PRM como causas de RNM y se aceptan las definiciones detalladas a continuación ¹²:

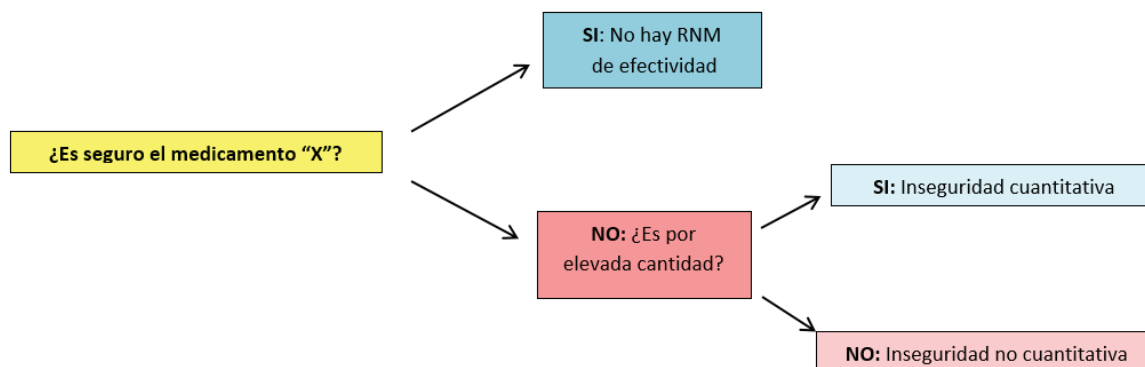
Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM): aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación.

Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM): resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos.

Para la detección de los RNM se utilizaron las definiciones ya descritas anteriormente y aceptadas en el Tercer Consenso de Granada basadas en la necesidad, efectividad y seguridad. Basándose en esta clasificación y utilizando el algoritmo del método Dáder mediante un diagrama de flujo expuesto a continuación se identifican los RNM ¹⁷⁹:

Se realizan una serie de preguntas para cada medicamento, en clave dicotómica, el paciente solo podrá contestar “sí” o “no”. Si contesta “sí” se considera que no hay RNM, si contesta “no” se realizará otra pregunta para determinar si depende de la cantidad de fármaco tomado, es decir si son cuantitativos:





Se clasifican los RNM en necesidad, seguridad y efectividad (cuantitativa o cualitativa) y se describió el PRM que la produjo.

Se realizaron las intervenciones farmacéuticas que se consideraron necesarias en cada caso para su resolución.

Variables sobre el estudio estadístico en el control de la sintomatología

Para llevar a cabo la intervención farmacéutica y educativa al inicio del estudio se dividió a los pacientes en dos grupos: pacientes graves (presencia de uno o más síntomas en grado 2 y 3) y pacientes leves (ausencia de síntomas en grado 2 y 3).

Al finalizar el estudio se volvieron a dividir para comprobar la eficacia de la intervención. El estudio estadístico se realizó empleando el test de McNemar ¹⁸⁰, debido a la naturaleza de los datos es una prueba estadística no paramétrica que se utiliza en estudios donde el resultado es una variable binaria (Si/No) procedente de una misma característica que se mide en más de una ocasión para cada uno de los individuos que se incluyen en la investigación. Con esta prueba se midió la magnitud del cambio en cada paciente encuestado antes y después de la intervención farmacéutica. Por lo tanto, el interés se centra en comparar si las mediciones efectuadas en estos dos momentos, antes y después, son iguales o por el contrario se produce un cambio significativo.

En este caso, se midió la presencia de síntomas graves antes de la intervención y la mejoría de estos después de ella, midiendo si mejoraban totalmente (ausencia de síntomas en grado 2 y 3) o parcialmente (presencia de algún síntoma en grado 2 y 3). El test permite comparar si existen o no cambios significativos entre los valores de la medición realizada antes y después de la intervención.

La hipótesis nula sería que los porcentajes de pacientes con y sin síntomas antes y después de la intervención farmacéutica son iguales. La hipótesis alternativa es que las proporciones no son iguales.

Se realizó una tabla de recogida de datos según el modelo que se indica:

ANTES DE LA INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA		DESPUÉS DE LA INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA	
Presencia de síntomas graves	Número de pacientes	Número de pacientes sin sintomatología grave	Número de pacientes con sintomatología grave
Presencia		(b)	(a)
Ausencia		(d)	(c)
Total	N	(b+d)	(a+c)

Las letras corresponden a la observación de la presencia de reacciones adversas graves, siendo:

- (a) Pacientes con sintomatología grave que tras la intervención seguían presentando alguna sintomatología grave.
- (b) Pacientes con sintomatología grave que tras la intervención se consiguió que no presentaran ninguna sintomatología grave.
- (c) Pacientes sin sintomatología grave que tras la intervención refirieron presentar alguna sintomatología grave.
- (d) Pacientes sin sintomatología grave que tras la intervención seguían sin presentar sintomatología grave.

Tabla 8. Tabla de contingencia de pacientes oncológicos antes y después de la intervención

$$Z = \frac{[b-c]-1}{\sqrt{b+c}}$$

Z es el estadístico de contraste para muestras pequeñas.

$$I.C.=p_1-p_2\pm 1,96SE(p_1-p_2)$$

I.C es el índice de confianza

SE es el error estándar

$$SE(p_1-p_2) = \frac{1}{n}\sqrt{b+c}$$

VI.6. ASPECTOS ÉTICOS

La recopilación de datos durante todo el estudio estuvo sujeta a la a la legalidad vigente en cuanto a la protección de datos (ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal).

Se informó a los pacientes antes de proceder a la recogida de datos que la información obtenida sería clasificada garantizando por un lado confidencialidad y por otro lado la utilización de esta exclusivamente para la realización del estudio científico se procedió a entregarles un consentimiento informado (anexo I) el cual se custodió en la oficina de farmacia mediante una base de datos de pacientes en la que estaban identificados mediante un código.

VII.RESULTADOS

VII.RESULTADOS

El número inicial de pacientes a los que se les propuso participar en el estudio fueron 198, de los cuales, se seleccionaron finalmente 124 para participar en el mismo y 74 fueron excluidos. El motivo de esta exclusión fue la imposibilidad de evaluarlos e intervenir debido a las características de la enfermedad (cuidados paliativos domiciliarios, pacientes derivados al médico para control de los síntomas y que no volvieron al estudio, pérdida de facultades para responder a los síntomas.)

Los pacientes fueron reclutados en la farmacia Almagro 11 situada en el barrio de Chamberí, Madrid, en el estudio ha colaborado el personal facultativo (farmacéutico titular y farmacéuticos adjuntos) poniéndose en contacto con los pacientes una vez que habían sido diagnosticados, prescrito su tratamiento comprobando si se cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, y proponiéndoles la participación en el estudio.

Tal y como se ha descrito en el apartado correspondiente, las variables evaluadas en este estudio se clasifican según la tabla 9 a continuación descrita.

Tipo de variable	Nombre de la variable
Variables sociodemográficas	Población de estudio
	Antecedentes familiares
	Situación laboral y familiar
Variables de hábitos diarios	Hábitos higiénico-dietéticos
	Ejercicio físico
	Consumo de tabaco
	Consumo de alcohol
Variables clínicas	Tipo de cáncer
	Presencia de metástasis
Variables farmacológicas	Tratamiento hospitalario
	Tratamiento quimioterapia oral
	Tratamiento hormonal
	Tratamiento de soporte
Variables sobre la sintomatología	Síntomas

Variable de intervención farmacéutica	Adherencia al tratamiento
	Detección y Resolución de RNM
	Control de sintomatología

Tabla 9. Clasificación de las variables que se han medido en el estudio

VII.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

VII.1.1. Población de estudio

La población del estudio se describe en las tablas 10 y 11 e incluyen las variables de sexo y edad.

Sexo	Mujer	Hombre
Número pacientes	73	51
% pacientes	59	41

Tabla 10. Población de estudio según el sexo

Edad	Número de pacientes	% pacientes
18-30	1	1
31-45	30	24
46-65	65	52
Más de 65	28	23

Tabla 11. Población de estudio según edad

VII.1.2. Antecedentes familiares

Los antecedentes familiares son considerados factores de riesgo, por lo que hay que tenerlos en cuenta en la detección y prevención. Un total de 89 pacientes (72%) presentaron antecedentes familiares frente 35 pacientes (28%) que no presentaban.

VII.1.3. Situación laboral y familiar

En la tabla 12 se recogen los pacientes según la situación laboral al inicio del estudio.

Situación laboral	Número de pacientes	% pacientes
Activo	61	49
Trabajo en casa	16	13
Desempleo	14	11
Jubilado	33	27

Tabla 12. Situación laboral al inicio del estudio

Por otro lado, se preguntó acerca de la situación familiar en que se encontraban, 82 pacientes (67%) manifestaron vivir acompañados frente a 42 pacientes (37%) que vivían solos.

VI.2. Hábitos diarios

Las variables de hábitos diarios previos a la intervención farmacéutica que se han analizado y cuyos resultados se ven a continuación son: higiene bucal, higiene corporal, dieta, suplementos alimenticios, realización de ejercicio, consumo de alcohol y consumo de tabaco.

Se preguntó acerca de otros hábitos, pero no se recogieron datos concluyentes por lo que se desecharon los resultados.

V.2.1. Hábitos higiénico-dietéticos

En la figura 7 se observó que al inicio del estudio un alto porcentaje de pacientes tenía hábitos de higiene bucal 89 pacientes (72%) frente a 35 (28%) que no los tenían, siendo considerable también los que seguían unas pautas en el cuidado corporal, aunque en menor proporción 49 pacientes (40%) sí que los presentaban frente a 75 pacientes (60%) que no. Esto hará más fácil la intervención farmacéutica en estos puntos ya que la constancia es esencial para un resultado óptimo.

La dieta y suplementos alimenticios por el contrario son menos frecuentes en este tipo de enfermos, 28 pacientes (23%) seguían algún tipo de dieta y 21 pacientes (17%) tomaban suplementos alimenticios.

En la figura 7 queda todo recogido.

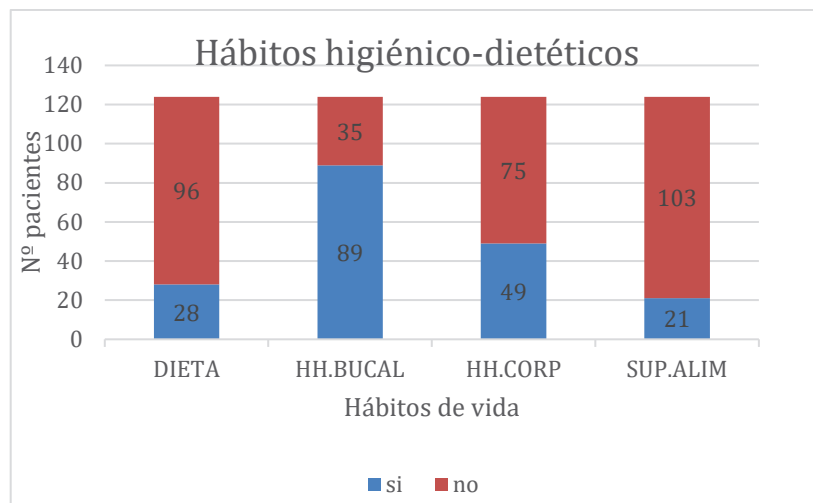


Figura 7. Resultados de hábitos de vida de los pacientes previos a la intervención farmacéutica

V.2.2. Ejercicio físico

En relación con la realización de ejercicio físico, 60 pacientes refirieron realizar algún tipo de ejercicio de manera regular (48%) frente a 64 pacientes (52%) que no realizaban nada.

Se preguntó a cerca de la frecuencia con la que la realizaban, pero no se sacaron datos concluyentes (la frecuencia era variable y dependía de muchos factores asociados) por lo que solo se utilizó este dato para crear una rutina.

V.2.3. Consumo de tabaco y alcohol

En cuanto al consumo de tabaco 65 pacientes lo consumían diariamente (52%) y 75 pacientes (61%) consumían alcohol regularmente, esto queda recogido en la figura 8.

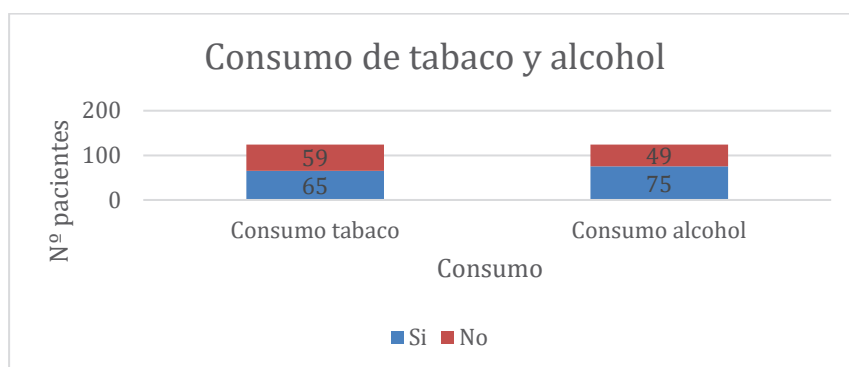


Figura 8. Resultados de consumo de tabaco y alcohol

VI.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En el estudio se observa un porcentaje mayor de mujeres frente a hombres analizados, siendo más frecuentes algunos tipos de tumores en un sexo que en otro, sin considerar los tumores que evidentemente serán más frecuentes en hombres o mujeres como es el caso del de mama y próstata. Destaca una mayor incidencia de cáncer de vejiga en hombres frente a mujeres, aun así, el porcentaje de mujeres que presentan cáncer en este estudio es superior al de los hombres.

En la figura 9 se recogen los tipos de cáncer del estudio diferenciando hombres y mujeres y en la tabla 13 el número de pacientes con cada uno.

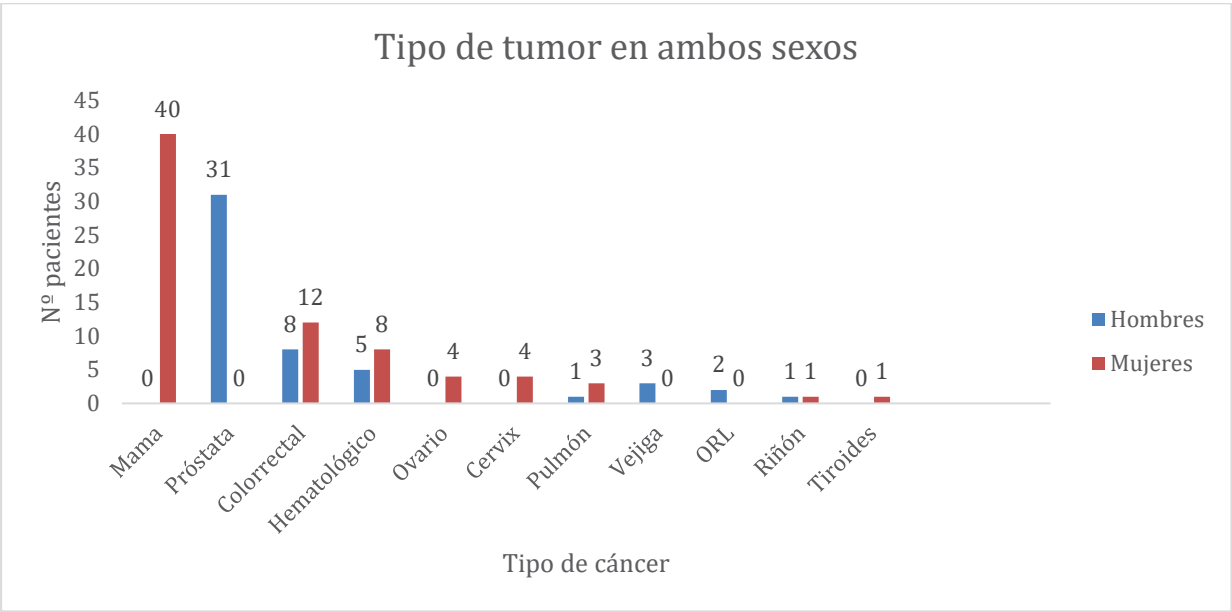


Figura 9.Resultados de tipos de tumor en el estudio en ambos sexos

Tipo de cáncer	Nº pacientes	% pacientes
Mama	40	32
Próstata	31	25
Colorrectal	20	16
Hematológico	13	10

Ovarios	4	3
Cérvix	4	3
Pulmón	4	3
Vejiga	3	2
ORL	2	2
Riñón	2	2
Tiroides	1	1

Tabla 13. Tipos de cáncer en el estudio y pacientes en cada tipo

En cuanto a la metástasis 46 pacientes (37%) de los pacientes del estudio la presentan, destacando la metástasis ósea seguida de la múltiple esto se contempla en la figura 10.

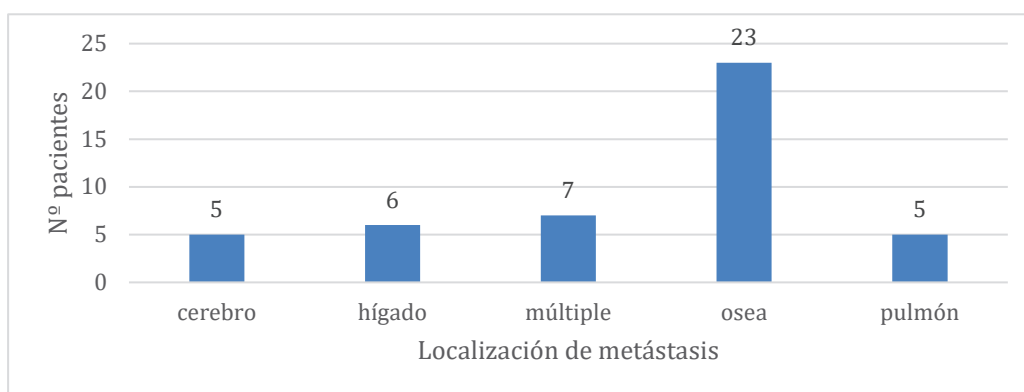


Figura 10. Localización de metástasis y número de pacientes que la presentan

VI.4. TERAPIA FARMACOLÓGICA

Dentro de los pacientes incluidos en el estudio se observan distintos tipos de tratamientos según se detalla en la figura 11. Por un lado, están los pacientes que reciben el tratamiento en el hospital, que acuden a la farmacia a retirar terapia de soporte; y por otro, los que obtienen el tratamiento para esta enfermedad en la farmacia comunitaria. Estos últimos se clasifican en aquellos que presentan un tratamiento hormonal y los que presentan un tratamiento con quimioterápicos orales.

En algunos casos los pacientes son sometidos simultáneamente a dos tipos de tratamiento dentro del mismo bloque bien para complementar el primero o para potenciar el efecto de este.

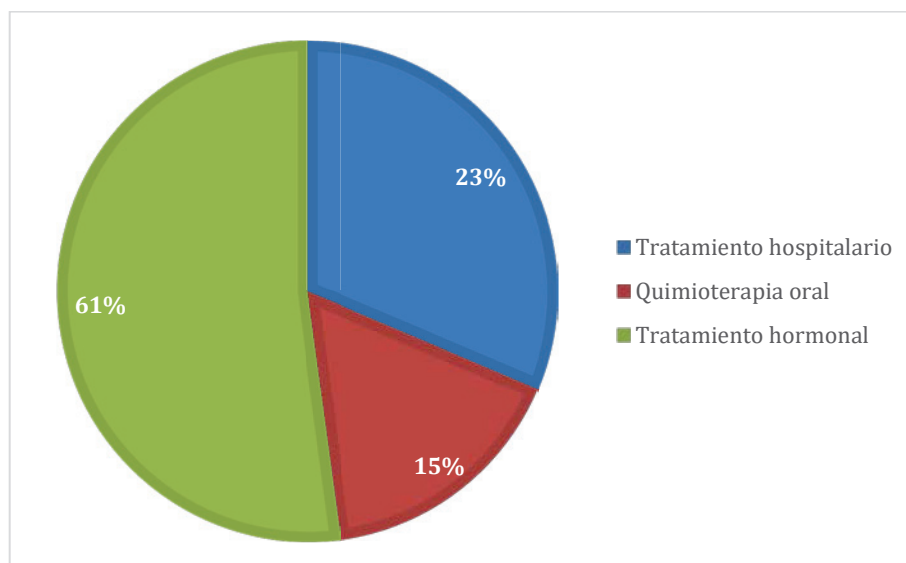


Figura 11. Tipos de tratamiento en los pacientes del estudio

A continuación, se desglosan los tratamientos. En primer lugar, se presenta el hormonal, sólo están los análogos de LHRH indicados en ambos sexos, aun así, predomina la prescripción de estos en los hombres ya que según lo mencionado en otros capítulos está indicado en mayor variedad de tumores para este sexo. Un total de 76 pacientes (61%) del estudio reciben terapia hormonal.

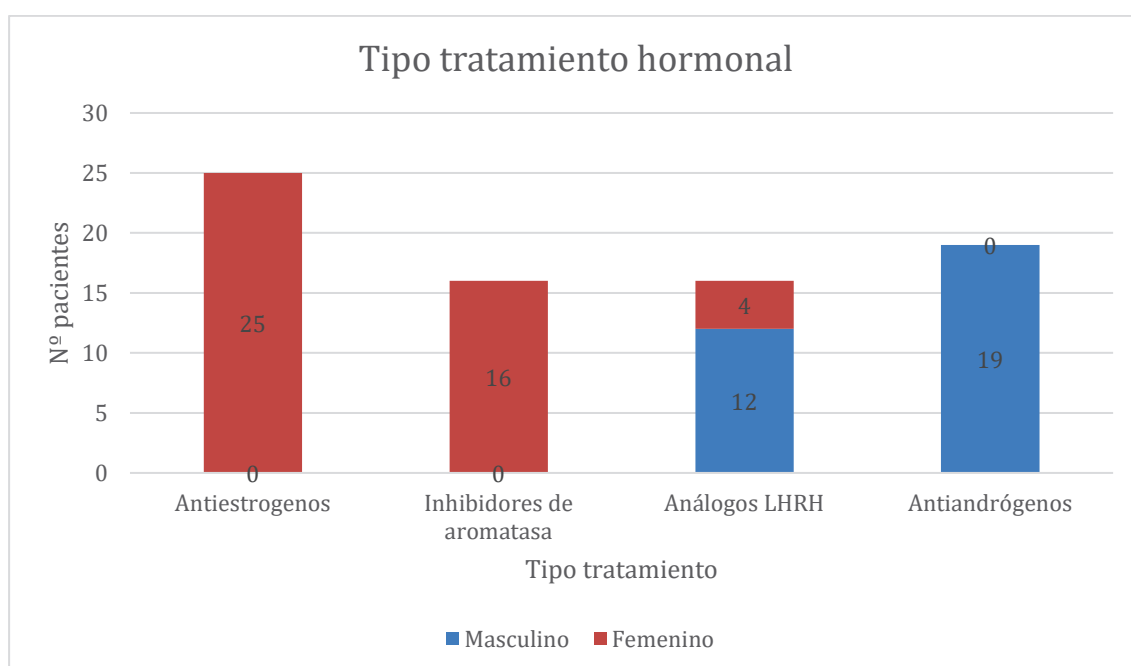


Figura 12.Resultados tipos de tratamiento hormonal en ambos sexos

A continuación, en la tabla 14 se detallan los pacientes y el fármaco que reciben.

Tratamiento	Tipo de tratamiento por grupo	Pacientes sexo femenino	Pacientes sexo masculino	N pacientes totales
Antiestrógenos	Fulvestrant	1	0	1
	Tamoxifeno	23	0	23
	Tamoxifeno+fulvestrant	1	0	1
Inhibidores de aromatasa	Anastrozol	2	0	2
	Exemestano	7	0	7
	Letrozol	7	0	7
Análogos LHRH	Goserelina	4	9	13
	Leuprolerina	0	2	2
	Triptorelina	0	1	1
Antiandrógenos	Abiraterona	0	3	3
	Bicalutamida	0	14	14
	Enzatulamida	0	2	2
Total pacientes		45	31	76

Tabla 14.Número de pacientes según género y grupo terapéutico en tratamiento en terapia hormonal

A continuación, se exponen los quimioterápicos orales, se prescriben de manera similar para ambos sexos predominando las antimetabolitos frente al resto, un total de 19 pacientes recibían terapia antineoplásica. En la figura 13 se detalla el tipo de tratamiento y el número de pacientes que lo reciben y en la tabla 15 se especifican los fármacos y los pacientes que lo reciben.

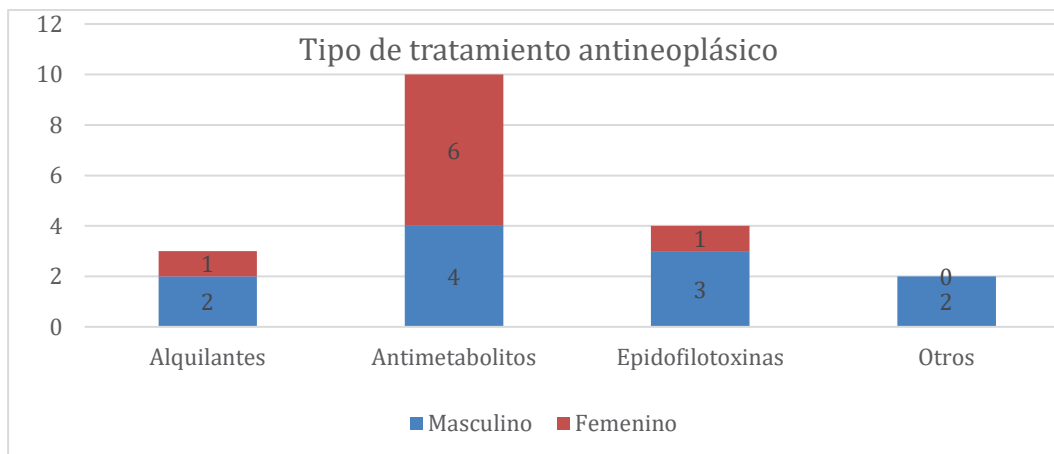


Figura 13.Resultados tipo de tratamiento quimioterápico en ambos sexos.

Tratamiento	Tipo de tratamiento por grupo	Pacientes sexo femenino	Pacientes sexo masculino	N pacientes totales
Alquilantes	Ciclofosfamida	1	2	3
Epidofilotoxina	Etopósido	1	3	4
Antimetabolitos	Capecitabina	5	3	8
	Tegafur	1	1	2
Otros tratamientos	Hidroxiurea	0	2	2
Total pacientes		8	11	19

Tabla 15.Número de pacientes según género y grupo terapéutico en tratamiento con antineoplásicos orales

Por último, se realiza un análisis de los pacientes sometidos a tratamiento hospitalario (quimioterapia y radioterapia), lo que se describe en la figura 14, y el momento en el que lo han recibido, esto se recoge en las tablas 16 y 17.

En el tiempo en que se realizó el estudio 29 pacientes recibían tratamiento hospitalario ya fuera quimioterapia, radioterapia o combinación de las 2 mientras que 70 pacientes habían recibido anteriormente estos tratamientos.

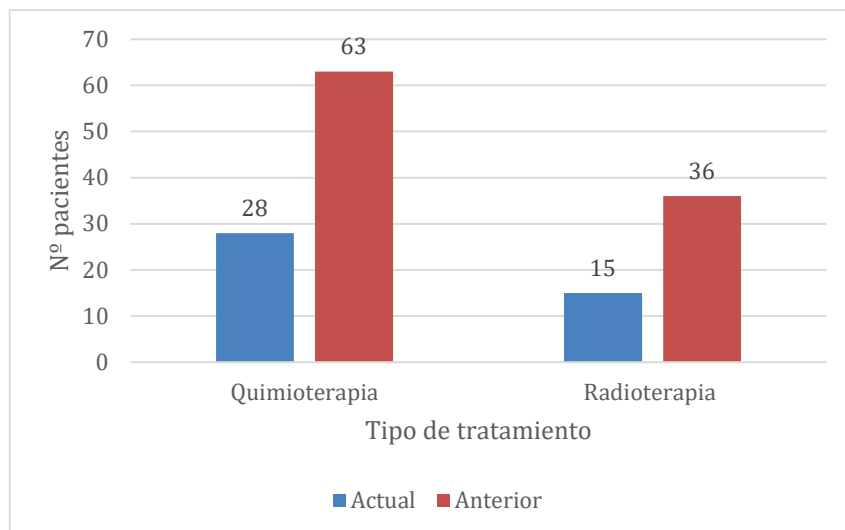


Figura 14. Análisis pacientes sometidos a quimioterapia y radioterapia tanto en la actualidad como anteriormente

Tiempo	Nº pacientes quimioterapia	Nº pacientes radioterapia
< 6 meses	10	2
6-12 meses	19	14
1-3 años	30	18
3-5 años	4	2
Total pacientes	63	36

Tabla 16. Pacientes sometidos con anterioridad a quimioterapia y radioterapia clasificados según el tiempo de finalización del tratamiento

Tiempo	Nºpacientes quimioterapia	NºPacientes radioterapia
1-3 meses	6	11
3-6 meses	6	2
6-12 meses	16	2
Total	28	15

Tabla 17. Pacientes sometidos actualmente a quimioterapia y radioterapia clasificados según el tiempo de tratamiento recibido

Asimismo, además de los tratamientos específicos detallados anteriormente existen una serie de tratamientos de soporte que se recogen en distintos grupos.

Los analgésicos son los más utilizados, se han recogido en un segundo gráfico dividiéndolos según la escalera analgésica de la OMS.

Un 95% de los pacientes refirieron utilizar fármacos de soporte para el control de la sintomatología y los efectos secundarios.

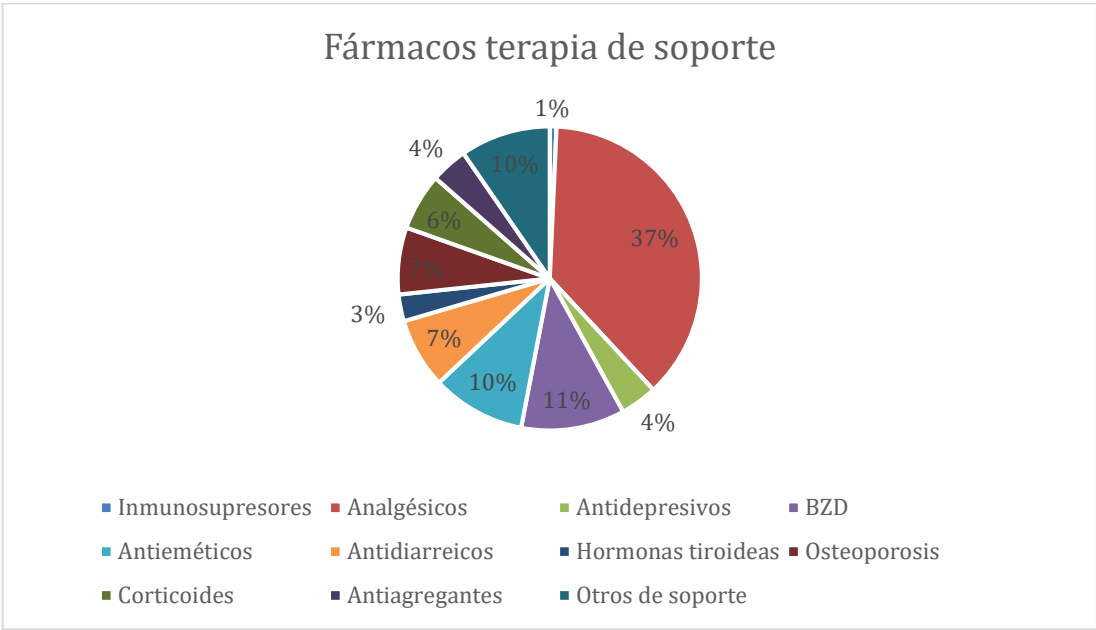


Figura 15.Resultados de pacientes con los distintos tipos de tratamientos de soporte

Un 80% de los pacientes del estudio utilizaba fármacos para controlar el dolor.

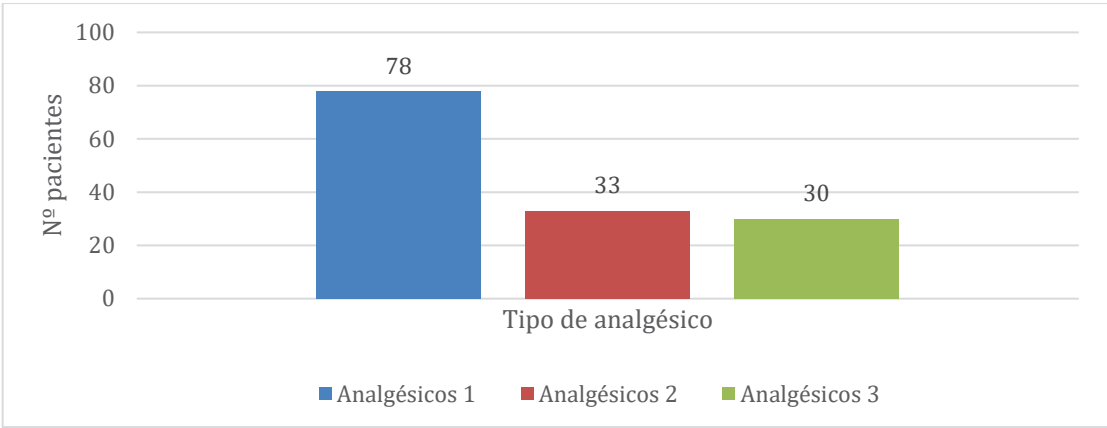


Figura 16.Resultados de los tipos de analgésicos utilizados por los pacientes del estudio según la escalera analgésica de la OMS

VI.5. SINTOMATOLOGÍA ASOCIADA A LA ENFERMEDAD

Existen numerosos efectos secundarios en estos pacientes ya sea por el tratamiento quimioterápico propiamente dicho o por cualquiera de las terapias de soporte asociadas, estos producen una serie de síntomas asociados.

A su vez los pacientes presentan distinta sintomatología asociada al propio proceso oncológico y que es independiente del tratamiento.

Aunque se trata de diferenciar la causa que los producen en ocasiones es difícil de determinar, por lo que englobamos en este apartado todas las complicaciones que sufren los enfermos de nuestro estudio y que posteriormente se tratará de controlar.

A continuación, en la figura 17, se presenta un esquema de los distintos síntomas que refirieron los pacientes, posteriormente se detalla cada uno de ellos.

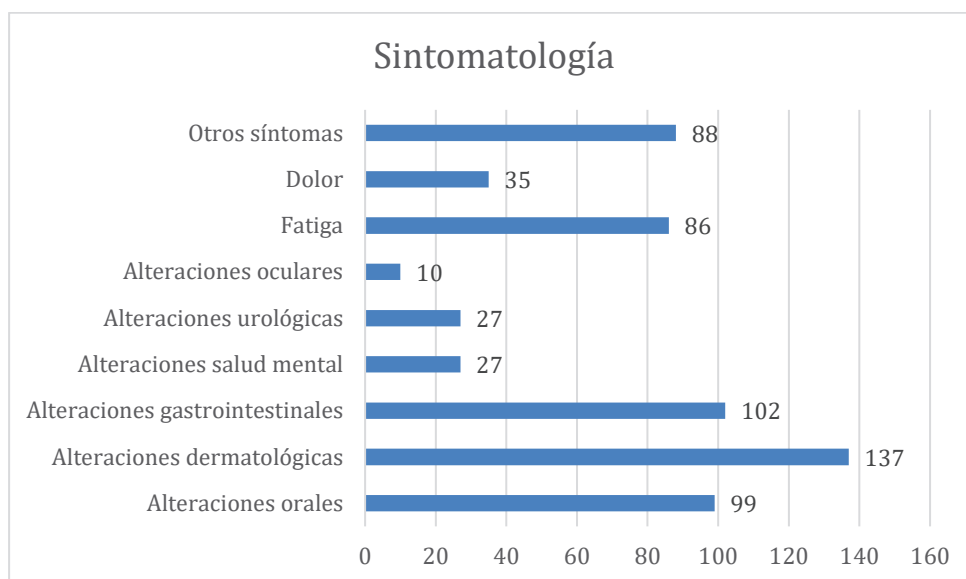


Figura 17.Número de pacientes oncológicos que padecen cada síntoma

1- Alteraciones a nivel oral

Las alteraciones a nivel oral representan un amplio porcentaje, 28 pacientes referían alteración del gusto y olfato (23%), 26 pacientes mucositis (21%) y 39 pacientes referían xerostomía (31%).

Además de los recogidos en la figura 17, 6 pacientes (5%) del estudio presentan infección por hongos.

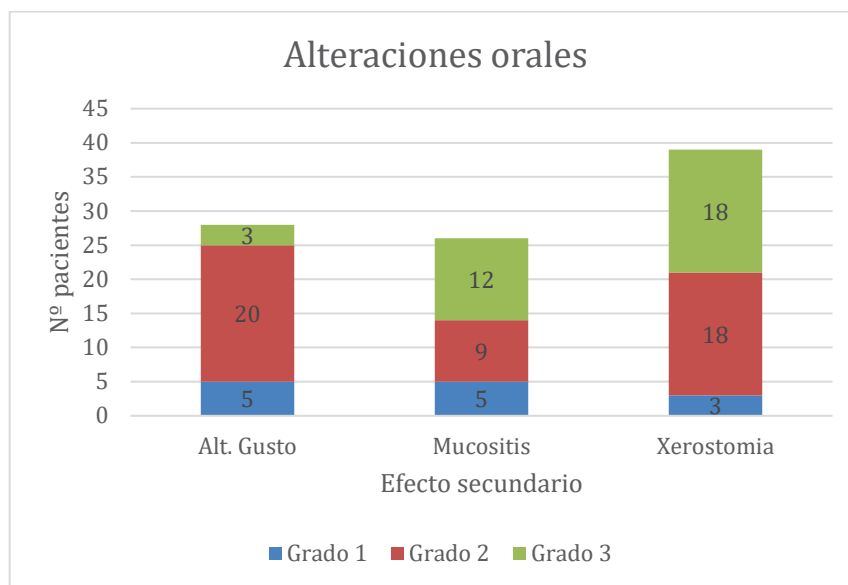


Figura 18.Resultados alteraciones orales y grado de estas.

2- Alteraciones dermatológicas

Dentro de los efectos dermatológicos se destaca la xerosis, que en muchos casos lleva después a otros efectos como se ha visto en capítulos anteriores.

En la figura 19 se detalla en número de pacientes que presentaban cada síntoma, xerosis 62 pacientes (50%), 28 pacientes (23%) alteración del pelo y las uñas, 22 pacientes (18%) prurito, 9 pacientes (7%) sequedad vaginal, 6 pacientes (5%) lesiones acneiformes, 7 pacientes (6%) lesiones en la zona de administración y 3 pacientes (2%) radiodermatitis.

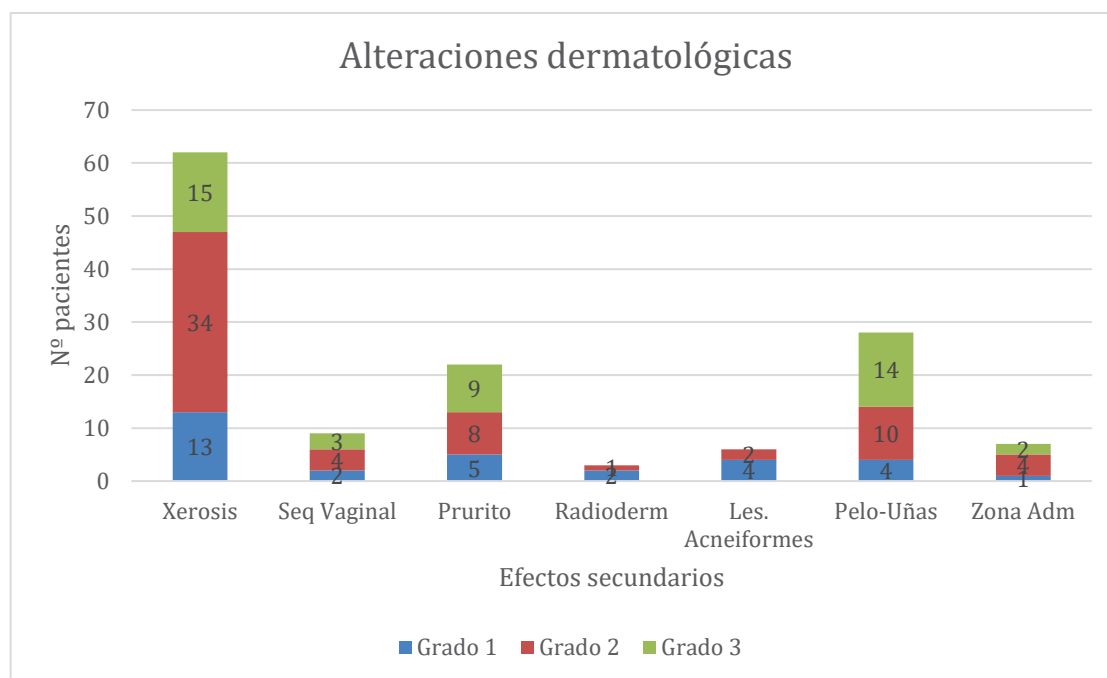


Figura 19. Resultados alteraciones dermatológicas y grado de estos

3- Alteraciones gastrointestinales

Las alteraciones gastrointestinales son muy frecuentes en estos pacientes, entre estas se encuentran los vómitos, 16 pacientes (13%), estreñimiento, 26 pacientes (21%), diarrea, 18 pacientes (15%) y el malestar digestivo, 42 pacientes (34%) en general entre los que se recogieron los pacientes con náuseas, gases, acidez, etc.

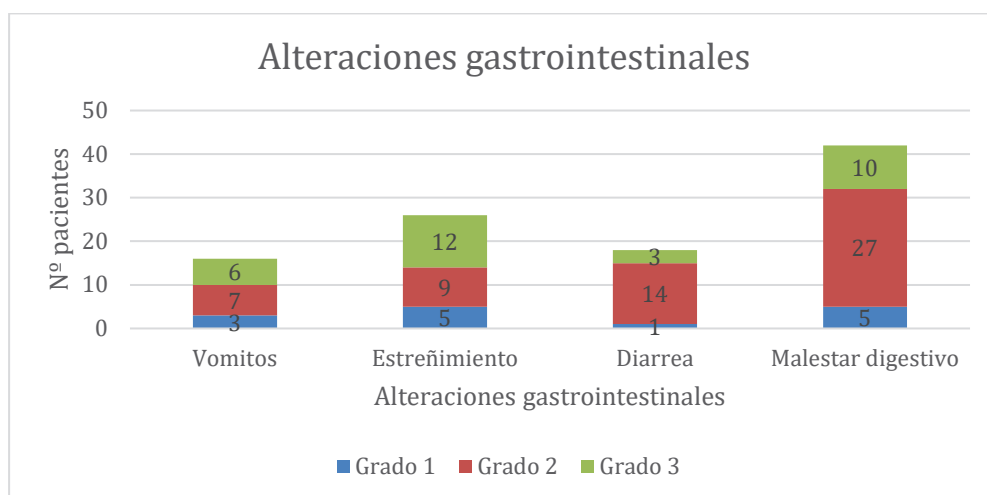


Figura 20. Resultados alteraciones digestivas y grado de estas

4- Alteraciones de la salud mental

Entre estos se incluyen el insomnio, ansiedad y depresión.

El insomnio 14 pacientes (11%) y la ansiedad 13 pacientes (10%) fueron las alteraciones detectadas en los pacientes del estudio, estos síntomas pueden llevar a la depresión.

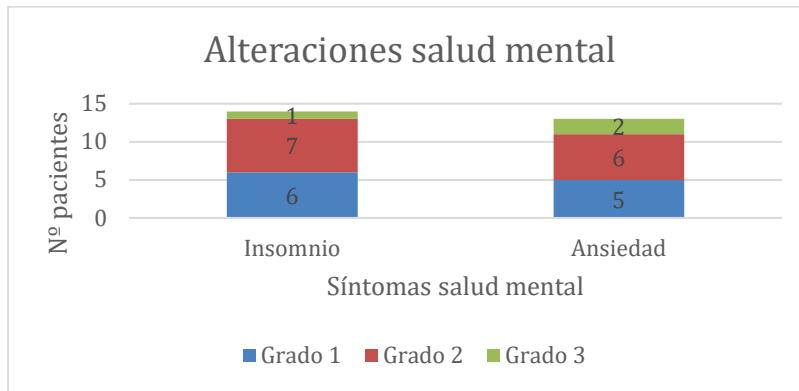


Figura 21.Alteraciones que afectan a la salud mental y grado de estas

5- Alteraciones a nivel urológico

En este grupo están la incontinencia urinaria en 15 pacientes (12%) y la disfunción sexual en 12 pacientes (10%). (v. figura 22)

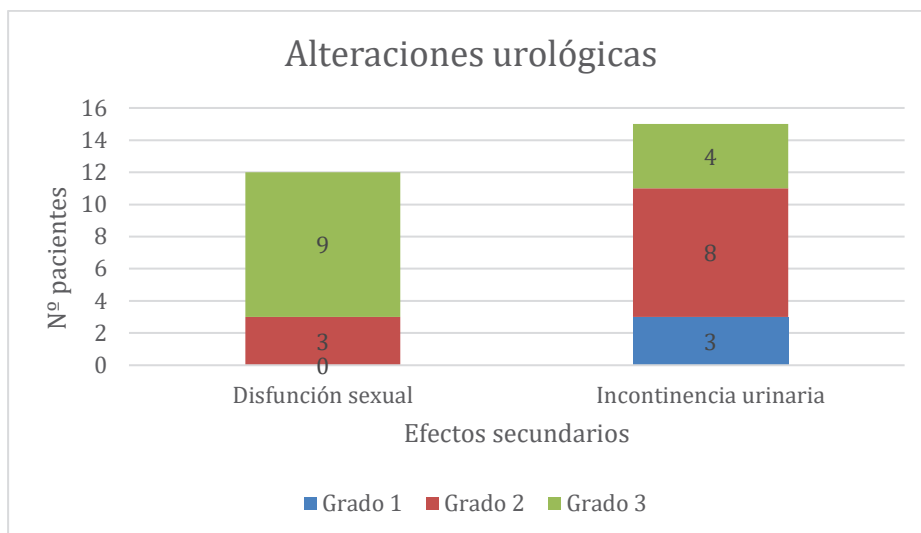


Figura 22.Resultados alteraciones urológicas y grado de estas

6- Alteraciones a nivel ocular

En estas se encuentra la conjuntivitis, sequedad ocular, fotofobia, irritación ocular, etc. En este estudio han sido menos frecuentes, aunque hay 10 pacientes que las presentaron (8%). Esto queda recogido en la figura 23.

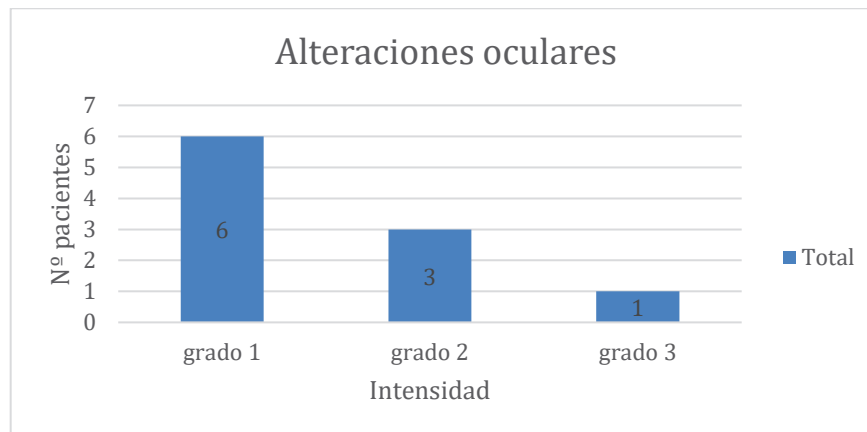


Figura 23.Resultados y grado de alteraciones oculares

7- Fatiga

Un alto número del total de pacientes la presentaron, 86 pacientes (69%) en mayor o menor grado.

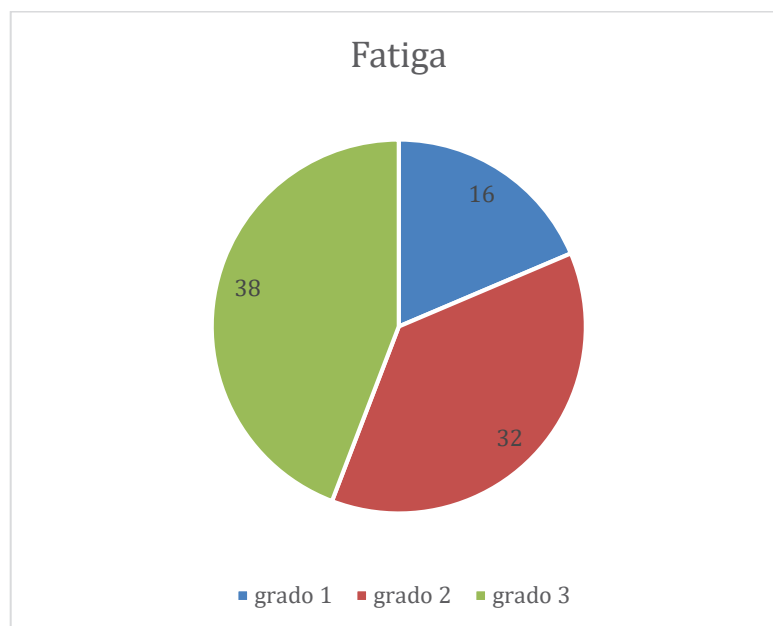


Figura 24.Resultado pacientes con fatiga e intensidad de esta

8- Dolor

Un total de 35 pacientes refirieron dolor no controlado con los analgésicos prescritos (28%), el dolor tiene distintas localizaciones, general, cabeza, articulaciones, óseo, cervicales, espalda, neuropático y distintas zonas localizadas del cuerpo. Se observan distintos grados de dolor, puesto que este es un síntoma subjetivo se utilizó una escala de evaluación del dolor.

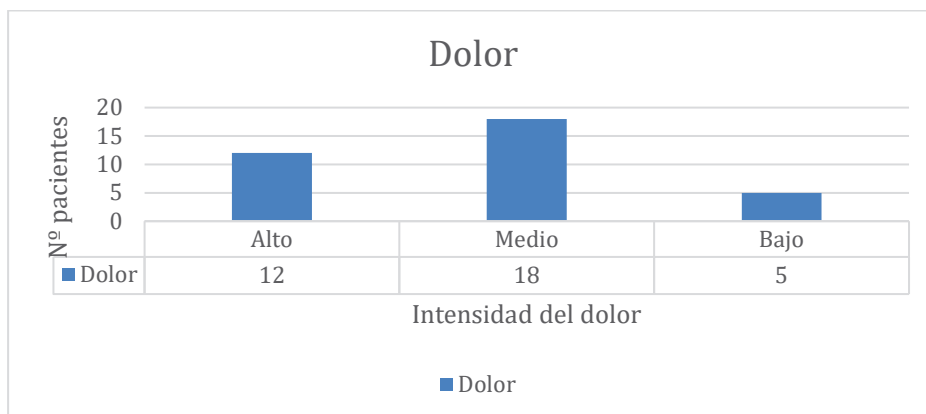


Figura 25. Evaluación de la intensidad de dolor en los pacientes del estudio

9- Otros síntomas

El cambio de peso es frecuente en estos pacientes, se puede producir tanto un aumento debido entre otras causas al tratamiento farmacológico, como una disminución que suele ser debida a la presencia de algún otro tipo de efecto secundario que le impide una dieta normal, como son las alteraciones gastrointestinales, el dolor, la mucositis entre muchas otras o bien debido a la propia enfermedad.

En el estudio 15 pacientes refirieron haber aumentado de peso mientras que 23 refirieron haber disminuido, esto supone un 12% del total de pacientes que aumentaron su peso frente a un 19% que lo disminuyeron.

Otros efectos que se observaron fueron los sofocos, el edema y la dificultad para tragar, respirar y masticar. Esto se recoge en la figura 26 a continuación.

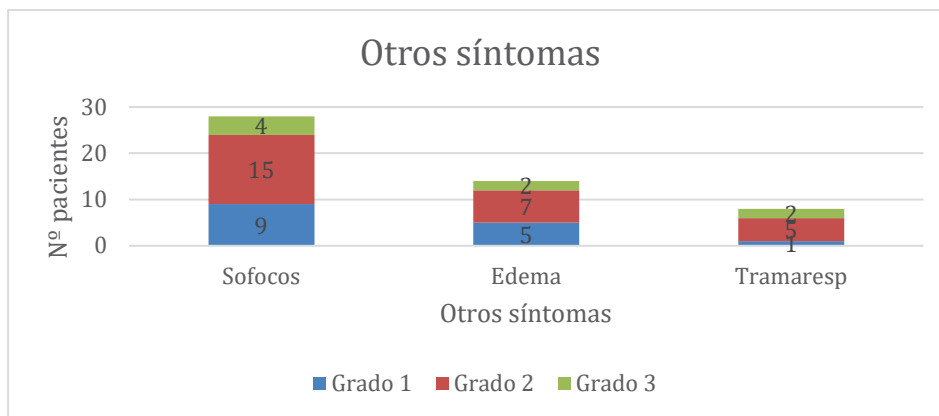


Figura 26.Evaluación de la intensidad de otras complicaciones

VI.6. INTERVENCIÓN FARMACEUTICA

Tras el estudio observacional, se realizaron diversos análisis sobre el número total de pacientes 124 (N) que acudieron a la farmacia en la que se realizó el estudio.

El análisis se hizo en muestras distintas de la población de estudio según se requirió atendiendo a las características individuales y necesidades de cada paciente. Dichos análisis fueron:

- Adherencia al tratamiento farmacológico.
- Determinación de resultados negativos relacionados con la medicación.
- Intervención farmacéutica y educativa con la finalidad de eliminar o disminuir los síntomas de los pacientes oncológicos.

VI.6.1. Intervención farmacéutica en la adherencia al tratamiento farmacológico

Se evaluó mediante el test de Morinsky-Green-Levine los pacientes que eran adherentes al tratamiento farmacológico con indicación antineoplásica y terapia hormonal (95 pacientes en total) al inicio del estudio, comprobándose el alto porcentaje de pacientes cumplidores, un 72 % frente a un 28 % que no eran adherentes al tratamiento farmacológico. (v. tabla 18)

Adherencia al inicio del SFT	Población total N (%)
Si	68 (72%)
No	27 (28%)

Tabla 18.Adherencia al tratamiento al inicio del SFT

La causa del incumplimiento del tratamiento farmacológico fue olvido de alguna toma, 7 pacientes (26%), no tomar la medicación a las horas adecuadas, 18 pacientes (67 %), dejar de tomar la medicación si se encuentra mal, 2 pacientes (7 %). Ningún paciente refirió como causa el abandono del tratamiento por encontrarse bien. Todo esto queda recogido en la tabla 19.

Causa del incumplimiento	Número de pacientes	% de pacientes que sufren cada causa de incumplimiento
Olvido de alguna toma	7	26%
No tomar la medicación a las horas adecuadas	18	67 %
Dejar de tomar la medicación si se encuentra mal	2	7%
No encontrarse bien	0	0

Tabla 19.Causas del incumplimiento del tratamiento farmacológico al inicio del SFT

Tras llevar a cabo determinadas intervenciones farmacéuticas sobre los 27 pacientes no adherentes al final del estudio, 24 pacientes pasaron a ser cumplidores, lo que supone un porcentaje de un 97% del total de pacientes adherentes frente a 3 pacientes (3%) que seguían siendo no adherentes al final del seguimiento farmacoterapéutico.

El motivo de la no adherencia al tratamiento fue el olvido de alguna toma en los 3 pacientes que resultaron no ser adherentes tras la intervención farmacéutica y el seguimiento farmacoterapéutico. (v. tabla 20)

Causa del incumplimiento	Número de pacientes	% de pacientes que sufren cada causa de incumplimiento
Olvido de alguna toma	3	3 (100%)
No tomar la medicación a las horas adecuadas	0	0
Dejar de tomar la medicación si se encuentra mal	0	0
Dejar de tomar la medicación si se encuentra bien	0	0

Tabla 20.Causas del incumplimiento del tratamiento farmacológico al final del SFT

VI.6.2. Intervención farmacéutica en la resolución de RNM y PRM

Se realizó un estudio de los PRM y RNM en la población de estudio (124 pacientes en total, tal y como se describe en el apartado VI. Material y Métodos. Se estudia el número de pacientes con PRM y RNM, los tipos de estos detectados, y la descripción de cada uno de ellos.

Un total de 21 pacientes (17%) presentaban algún tipo de RNM. De ellos, 6 pacientes presentaron RMN de necesidad (29%), 7 pacientes presentaron RMN de efectividad (33%) y 8 presentaron RMN de seguridad (38%) según se clasifican en la figura 27

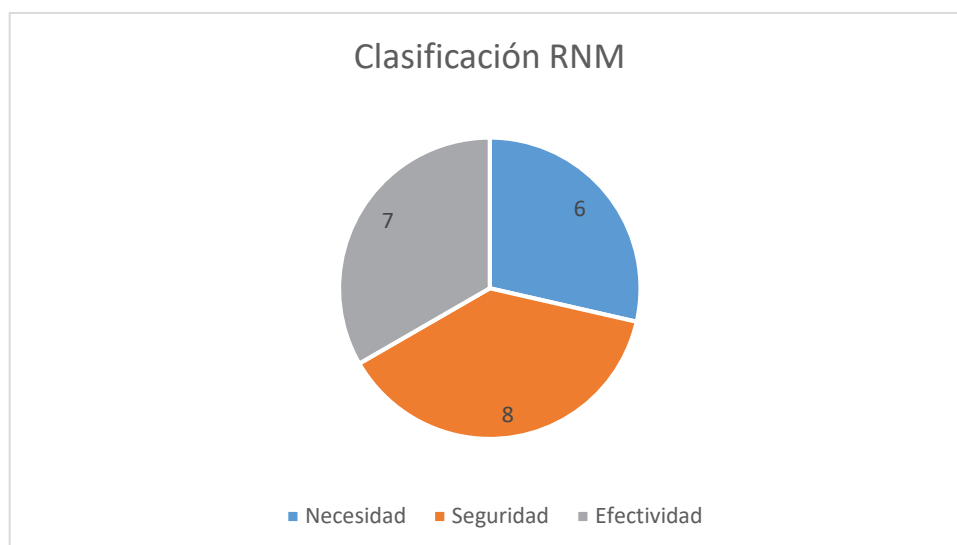


Figura 27. Clasificación de los RNM en la población de estudio.

De los RNM de necesidad detectados, 3 (50%) fueron problemas de salud no tratados, y 3 por incumplimiento (50%), tal y como se recoge en la figura 28

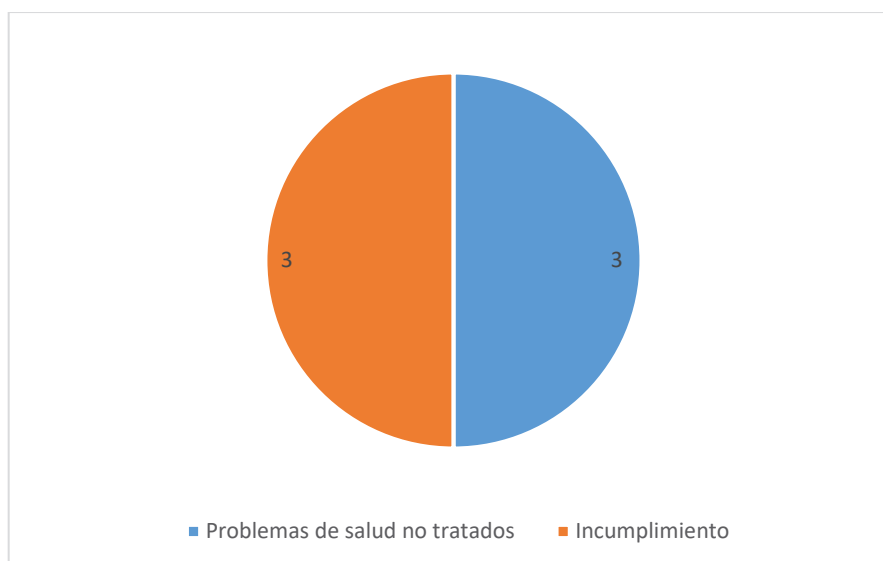


Figura 28. Clasificación de los PRM que tienen como consecuencia RNM de necesidad

En relación a los RNM de seguridad detectados, podemos apreciar que 5 fueron de inseguridad no cuantitativa (63%). Se detectaron 3 reacciones de seguridad cuantitativa (38%).

De estos, 1 (13%) fue por administración errónea, 4 (50%) por efectos adversos, 1 (13%) por duración no adecuada y 2 (25%) por duplicidad terapéutica, recogido en la figura 29.

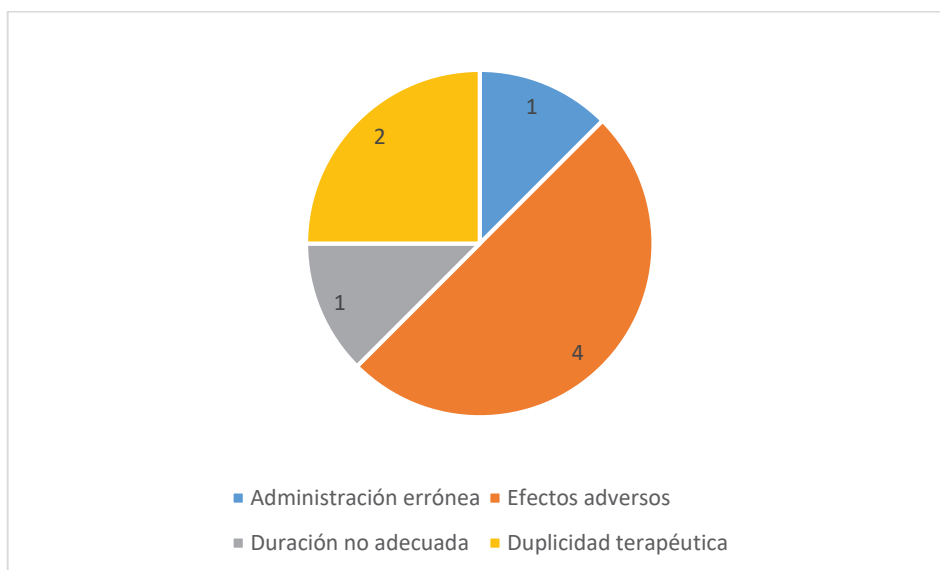


Figura 29. Clasificación de los PRM que tienen como consecuencia RNM de seguridad

En cuanto a los RNM de efectividad detectados todos resultaron ser de ineffectividad no cuantitativa. De ellos 3 (43%) fueron duración no adecuada frente a 4 (57%) que resultaron de la administración o uso erróneo de medicamentos. (v. figura 30)

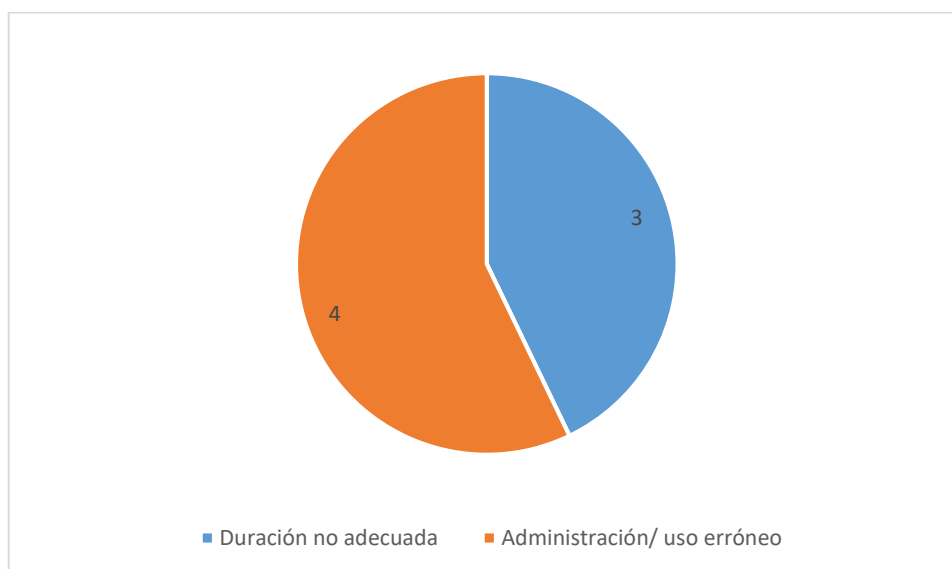


Figura 30. Clasificación de los PRM que tienen como consecuencia RNM de efectividad

Una vez realizado el estudio general de los PRM y RNM, se procedió a analizar los fármacos que lo producían. A continuación, se describen inicialmente todos aquellos

PRM Y RNM relacionados con los fármacos de terapia oncológica de dispensación en farmacia comunitaria incluidos en el estudio y posteriormente los PRM Y RNM relacionados con otros fármacos.

VI.6.2.1 Descripción de los Problemas Relacionados con los Medicamentos y los Resultados Negativos Asociados la Medicación relacionados con los antineoplásicos orales y terapia hormonal

A continuación, se describen cada uno de los RNM de seguridad detectados relacionados con antineoplásicos orales y terapia hormonal. No se detecta ningún RNM de eficacia ni de necesidad en este bloque de fármacos.

RNM DE NECESIDAD

No se detectan RMN de necesidad relacionados con los antineoplásicos orales y terapia hormonal.

RMN SEGURIDAD

Los fármacos que produjeron RNM en el estudio fueron capecitabina (antineoplásico oral) y tamoxifeno (terapia hormonal).

En las tablas 21 y 22 se describen las reacciones producidas y el tipo de RNM y PRM que producen.

Capecitabina

Descripción	N	PRM	RNM seguridad
Diarrea tóxica	1	Efecto adverso	No cuantitativa

Tabla 21.RNM de seguridad de Capecitabina

Tamoxifeno

Descripción	N	PRM	RNM seguridad
Cefalea y Hemorragias	1	Efecto adverso	No cuantitativa
Hemorragias	1	Efecto adverso	No cuantitativa

Tabla 22.RNM de seguridad de Tamoxifeno

RMN DE EFECTIVIDAD

No se detectan RMN de efectividad relacionados con los antineoplásicos orales y terapia hormonal.

Los fármacos implicados en las reacciones adversas en antineoplásicos orales y terapia hormonal detectados en el estudio fueron capecitabina (1 paciente) y tamoxifeno (2 pacientes).

VI.6.2.2 Descripción de los Problemas Relacionados con los Medicamentos y los Resultados Negativos Asociados a la Medicación relacionados con la terapia de soporte.

En este apartado se llevó a cabo en análisis de los PRM y RNM relacionados con la terapia de soporte detectados en la población de estudio.

Se detectaron RNM de necesidad, seguridad y efectividad. En las tablas 23,24 y 25 se detallan los datos obtenidos.

RNM NECESIDAD

Descripción	N	PRM	RNM necesidad
Paciente con estreñimiento sin laxante prescrito	1	Problema de salud insuficientemente tratado	Problema de salud no tratado
Mal control del dolor	2	Problema de salud insuficientemente tratado	Problema de salud no tratado
Paciente con depresión, no toma antidepresivo prescrito	1	Incumplimiento	Problema de salud no tratado

Paciente con estreñimiento, no toma laxante prescrito	1	Incumplimiento	Problema de salud no tratado
Paciente con prurito, no toma Hidroxicina prescrita	1	Incumplimiento	Problema de salud no tratado

Tabla 23.RNM de necesidad de fármacos para terapia de soporte.

RMN SEGURIDAD

Descripción	Fármaco implicado	N	PRM	RNM seguridad
Descompensación glucemia	Corticoides	1	Efecto adverso	No cuantitativa
Estreñimiento	Ondansetrón	1	Administración errónea	Cuantitativa
Estreñimiento	Loperamida	1	Duración no adecuada	No Cuantitativa
Duplicidad analgésica (principio activo tramadol duplicado)	Tramadol Zaldial® (tramadol+paracetamol)	1	Duplicidad terapéutica	Cuantitativa
Duplicidad antiemética (mismo antiemético)	Ondansetron Zofran®	1	Duplicidad terapéutica	Cuantitativa

Tabla 24.RNM de seguridad de fármacos para terapia de soporte

RMN EFECTIVIDAD

Descripción	Fármaco implicado	N	PRM	RNM
Vómitos no controlados	Ondansetrón	2	Duración no adecuada	Cuantitativa
Dolor no controlado	Fentanilo transdérmico	2	Administración / Uso erróneo	No cuantitativa
Diarrea	Loperamida	1	Duración no adecuada	Cuantitativa
Insomnio	Lorazepam	1	Administración / Uso erróneo	No cuantitativa
Dolor	Tramadol/Paracetamol	1	Administración / Uso erróneo	No cuantitativa

Tabla 25.RNM de efectividad en fármacos de terapia de soporte

Los grupos de fármacos en los que se detectaron RNM que están expuestos en la figura 31, fueron: laxantes (2 pacientes), analgésicos (6 pacientes), antidepresivos (1 paciente), antihistamínicos (1 paciente), corticoides (1 paciente), antidiarreicos (2 pacientes), antieméticos (4 pacientes) y ansiolíticos (1 paciente).

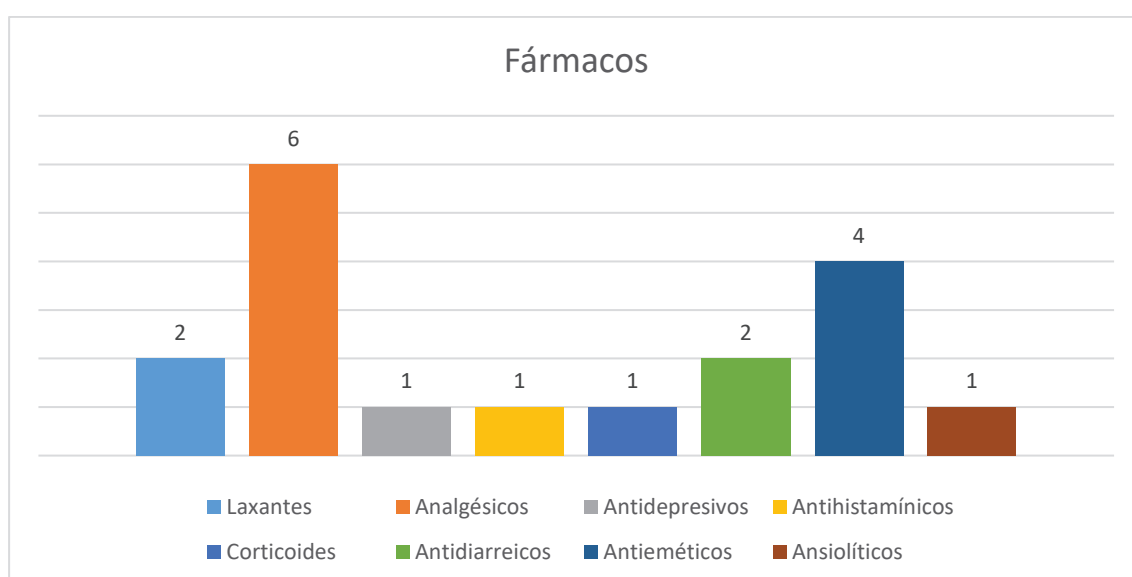


Figura 31. Fármacos implicados en los RNM

Se realizaron intervenciones farmacéuticas necesarias, descritas a continuación en la tabla 26 para resolver cada RNM, y en las entrevistas posteriores se comprobó si los pacientes habían mejorado y por lo tanto se había resuelto.

Se realizó una intervención sobre 21 pacientes, 4 fueron derivados al médico por la gravedad de la situación y la imposibilidad de solucionarlo desde la farmacia comunitaria y fueron resueltos, 3 personas refirieron no mejorar, de estas dos reconocieron no haber seguido las recomendaciones hechas y la otra fue derivada a la unidad del dolor por la imposibilidad de controlarlo con su medicación, el resto de los pacientes refirieron mejorar con la intervención. En la gráfica se detallan las intervenciones farmacéuticas realizadas y los resultados de estas.

Fármaco	RNM	Intervención farmacéutica	Mejoría
Capecitabina	Inseguridad no cuantitativa	Derivar médico	Si
Tamoxifeno	Inseguridad no cuantitativa	Derivar médico	Si
Tamoxifeno	Inseguridad no cuantitativa	Derivar médico	Si
Ondansetrón	Inefectividad cuantitativa	Modificar dosificación medicamento + Disminuir incumplimiento involuntario + Educación higiénico-sanitaria	Si
Ondansetrón	Inefectividad cuantitativa	Modificar dosificación medicamento + Disminuir incumplimiento	Si

		involuntario + Educación higiénico-sanitaria	
Fentanilo	Inefectividad no cuantitativa	Corregir administración incorrecta +Disminuir el incumplimiento involuntario	Si
Fentanilo	Inefectividad no cuantitativa	Corregir administración incorrecta+ Disminuir el incumplimiento involuntario	Si
Loperamida	Inefectividad cuantitativa	Modificar dosificación medicamento + Disminución incumplimiento involuntario + Educación higiénico-sanitaria	Si
Lorazepam	Inefectividad no cuantitativa	Corregir administración incorrecta + Disminuir incumplimiento involuntario +Educación higiénico-sanitaria	Si
Tamadol/paracetamol	Inefectividad no cuantitativa	Modificar dosificación	Si

		medicamento + Disminuir incumplimiento involuntario	
Dexametasona	Inseguridad no cuantitativa	Derivar médico +Educación higiénico-sanitaria	Si
Ondansetrón	Inseguridad cuantitativa	Modificar dosificación medicamento+ Educación higiénico-sanitaria	Si
Loperamida	Inseguridad no cuantitativa	Modificar dosificación medicamento + Educación higiénico-sanitaria	Si
Ondansetrón+Zofran	Inseguridad cuantitativa	Supresión de un fármaco	Si
Zaldiar+ Tramadol	Inseguridad cuantitativa	Supresión de un fármaco	Si
Laxante	Problema de salud no tratado	Incorporación de un nuevo fármaco+ Educación higiénico-sanitaria	Si
Analgésico	Problema de salud no tratado	Modificación dosificación del medicamento + Sustitución fármaco	No
Analgésico	Problema de salud no tratado	Modificación dosificación medicamento +	Si

		Incorporación nuevo fármaco	
Sertralina	Problema de salud no tratado	Incorporación nuevo fármaco +Disminución incumplimiento voluntario	No
Macrogol	Problema de salud no tratado	Incorporación nuevo fármaco +Disminución incumplimiento voluntario + Educación higiénico-sanitaria	No
Hidroxicina	Problema de salud no tratado	Incorporación nuevo fármaco + Disminución incumplimiento voluntario+ Educación higiénico-sanitaria	Si

Tabla 26.Resolución de las intervenciones farmacéuticas sobre los RNM

Las intervenciones farmacéuticas realizadas fueron a 21 pacientes y se exponen en la figura 32 a continuación:

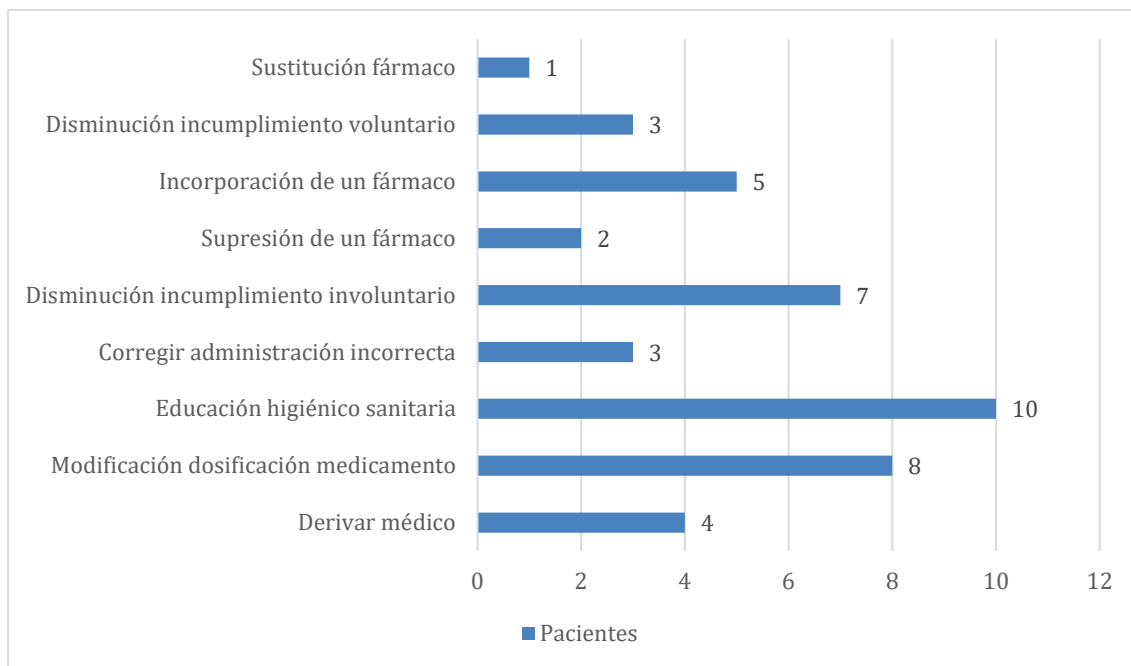


Figura 32. Intervenciones farmacéuticas sobre los resultados negativos derivados de la medicación

VI.6.3 Intervención en el control de la sintomatología en el paciente oncológico.

Para valorar la eficacia de la intervención se recogen los síntomas sobre los cuales se ha realizado intervención: alteraciones a nivel oral (excluyendo hongos), alteraciones dermatológicas, alteraciones gastrointestinales, dolor y fatiga.

En el resto de las alteraciones no se pudo valorar la eficacia de la intervención ya que recibieron ayuda por diversos profesionales.

La finalidad del estudio fue valorar si la intervención farmacéutica realizada a los pacientes en tratamiento oncológico es útil o si por el contrario no mejora la sintomatología de los pacientes.

Para llevar a cabo la evaluación de la intervención farmacéutica y educativa al inicio del estudio se dividió a los pacientes en dos grupos: pacientes leves (ausencia de síntomas en grado 2 o 3) y pacientes graves (presencia de uno o más síntomas en grado 2 y 3). Se recogieron datos antes y después de la intervención farmacéutica, a fin de evaluar la eficacia de la misma.

Al inicio del estudio según se muestra en la figura 33, 90 pacientes presentaban síntomas graves (73%) frente a 34 que presentaban sintomatología leve (27%).



Figura 33. Pacientes al inicio del estudio

Las intervenciones llevadas a cabo fueron las siguientes:

- Información a todos los pacientes tanto de la enfermedad como del tratamiento farmacológico recibido.
- Intervención en las medidas higiénico-sanitarias, se les entregó y explicó a todos los pacientes un cuadro con los conceptos básicos necesarios en cuanto a la rutina según el síntoma que refirieran y se propusieron distintos tratamientos no farmacológicos. (v. anexo 6)
- Intervención en la medicación de soporte, introducción de fármacos, cambios en la forma farmacéutica y cambios en posología de tratamiento, así como derivación al médico para la introducción de nuevos fármacos.

Posteriormente, tras haber realizado la intervención farmacéutica se volvió a preguntar a los pacientes acerca de la sintomatología anotando la presencia (y grado de esta) o la ausencia de esta y se dividieron los pacientes en pacientes con síntomas graves (presencia de síntomas de grado 2 y 3) y pacientes sin síntomas graves.

En la figura 34 se describen los resultados obtenidos, 23 pacientes presentaban sintomatología grave (19%) frente a 101 pacientes que no la presentaban (81%).

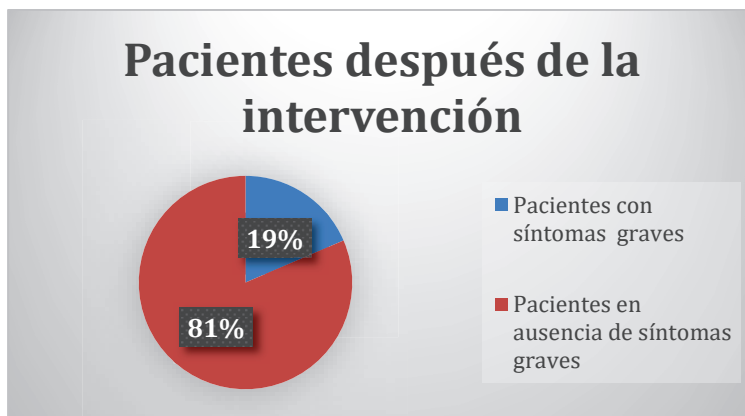


Figura 34. Pacientes al final del estudio

Se continuó realizando el Test de Mc Nemar como se recoge en Material y Métodos, a fin de comprobar la eficacia del sistema.

El valor obtenido del estadístico ($z=6,6$) se compara con los valores de una distribución normal estándar. El valor crítico correspondiente para $\alpha =0.01$ es de $z=2.576$. Como en el cálculo del test de McNemar obtuvimos un valor de 6.6 que supera al valor para $\alpha =0.01$, podremos concluir que las dos variables no son independientes, sino que están asociadas ($p<0.01$).

El intervalo de confianza obtenido ha sido 0.37-0,70. Lo que significa que podemos asegurar (con una seguridad del 95%) que la diferencia real en el porcentaje de pacientes que manifiestan sintomatología antes y después de recibir la intervención farmacéutica se mueve entre un 37,09-70,01%.

Los resultados obtenidos permiten concluir que la eficacia de la intervención farmacéutica es estadísticamente significativa. (Tabla 27). Se observan 18 pacientes en el estudio que no referían sintomatología grave y tras la intervención pasaron a presentarla, no se pudo comprobar la relación con la intervención realizada por lo que se relacionó con la propia evolución de la enfermedad.

ANTES DE LA INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA		DESPUÉS DE LA INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA	
Presencia de síntomas graves	Número de pacientes	Número de pacientes sin sintomatología grave	Número de pacientes con sintomatología grave
Presencia	90	85 (b)	5(a)
Ausencia	34	16(d)	18(c)
Total	124	101	23

Tabla 27. Tabla de contingencia de 124 pacientes oncológicos en los que se valoró la presencia de síntomas graves antes y después de la intervención farmacéutica

Las letras corresponden a la observación de la presencia de reacciones adversas graves, siendo:

- (a) Pacientes con sintomatología grave que tras la intervención seguían presentando alguna sintomatología grave.
- (b) Pacientes con sintomatología grave que tras la intervención se consiguió que no presentaran ninguna sintomatología grave.
- (c) Pacientes sin sintomatología grave que tras la intervención refirieron presentar alguna sintomatología grave.
- (d) Pacientes sin sintomatología grave que tras la intervención seguían sin presentar sintomatología grave.

VII. DISCUSIÓN

VII.DISCUSIÓN

El cáncer se considera uno de los principales problemas de salud en España y en todo el mundo. Su tratamiento es uno de los mayores campos de investigación en medicina y farmacología; ello ha hecho que las terapias anticancerosas hayan evolucionado a lo largo de los años de manera muy rápida. La gran variedad de tratamientos antineoplásicos existentes y su complejidad conlleva también distintos perfiles de toxicidad asociados a ellos.

El conocimiento de los efectos adversos y el correcto manejo de los tratamientos es fundamental para disminuir las complicaciones y potenciar la continuidad del tratamiento, influyendo de esta manera en la disminución del porcentaje de abandono de tratamientos.

El papel de la atención farmacéutica es fundamental para garantizar la adherencia al tratamiento y conseguir mejores resultados terapéuticos. Desde la farmacia comunitaria el papel del farmacéutico se centra en la individualización de tratamientos y en la prevención y resolución de RNM y PRM ¹⁸¹.

Se han publicado distintos estudios en los que se analiza el cumplimiento terapéutico de pacientes frente a distintos fármacos en Oficina de farmacia para enfermedades crónicas como hipertensión arterial ¹⁸², diabetes ^{183, 184} y enfermedades pulmonares obstructivas ¹⁸⁵, entre otras. Aunque el cáncer no es una enfermedad crónica propiamente dicha, en algunos tumores se podrían considerar como tal, dada la cronicidad de la misma.

Actualmente, en el ámbito de farmacia comunitaria, los estudios publicados sobre atención farmacéutica en pacientes oncológicos son escasos, cabe mencionar un estudio llevado a cabo en 20 farmacias de la Comunidad de Madrid, en el que intervinieron 90 pacientes con cáncer de mama y próstata (59 mama y 31 próstata) en tratamiento con antitumorales dispensados en Oficina de Farmacia. En este estudio se evaluó la adherencia al tratamiento en estos pacientes, el cumplimiento terapéutico, distintas necesidades que pudieran ser resueltas desde la farmacia comunitaria y se elaboró un protocolo para asegurar el cumplimiento terapéutico ¹⁸⁶.

Atendiendo a farmacia hospitalaria, destacan distintos estudios que varían según el diseño y la población seleccionada y que van encaminados a elaborar estrategias para favorecer distintos aspectos en este ámbito, a continuación, se detallan algunos de ellos. Por su utilidad en el proceso, cabe mencionar el trabajo realizado en la unidad ambulatoria del Hospital General Universitario Gregorio Marañón realizado a pacientes onco-hematológicos en tratamiento con ANEOs llevado a cabo en la unidad de pacientes externos, en el que se implantó con éxito un programa de SFT evaluando la seguridad, efectividad y calidad de vida en los pacientes antes y después de la implantación del sistema ¹⁸⁷.

En relación con errores de medicación relacionados con pacientes oncológicos, destacan dos estudios cuyo objetivo era la detección de los mismos basados en la implantación de distintas estrategias, como es el caso de lectura de un código de barras y la implantación de un sistema electrónico de alertas.

En referencia a la lectura del código de barras en el proceso farmacoterapéutico, este estudio se llevó a cabo en el Hospital Universitario de la Paz a pacientes con tratamiento oncológico intravenoso preparado en el servicio de farmacia hospitalaria en el que se diseñó un sistema de detección y prevención de errores de medicación mediante la lectura de un código de barras en que se incluía toda la información referente a la historia clínica del paciente y medicación administrada con detalle, evaluando los errores de medicación detallando la fase en que se producían, y el responsable de estos, el resultado fue la detección de errores en todas las fases del proceso siendo el mayor número de errores en la fase de administración ¹⁸⁸.

La implantación de un sistema de alerta electrónico, realizado en el Hospital Universitario de Valencia Dr Peset, en pacientes con cáncer colorrectal y en tratamiento con antineoplásicos parenterales y terapia de soporte que acudían al hospital de día, el sistema electrónico de alertas implantado (SEDA®) para la detección de efectos adversos, se centraba en la monitorización y control de la toxicidad, basados en la realización de analíticas, tipo de tratamiento y medidas antropométricas, su finalidad fue consensuar las intervenciones para la prevención de riesgos ¹⁸⁹.

Así mismo, se han realizado iniciativas de otro tipo como la ponencia llevada a cabo el día mundial del cáncer sobre la Atención Farmacéutica Extrahospitalaria al Paciente Oncológico Crónico cuyos resultados podrían ser también de aplicación en farmacia comunitaria. En ella se detallan por un lado los conceptos generales, ventajas y

requisitos de los antineoplásicos orales, por otro las características de la atención farmacéutica al paciente oncológico externo y finalmente el desarrollo del SFT y la información y educación en estos pacientes, concluyendo la importancia del abordaje multidisciplinar en estos pacientes obteniendo una terapia más efectiva y aumentando la calidad de vida ¹⁹⁰.

En relación con la atención al enfermo y la educación sanitaria, hay que destacar que los principales ámbitos de actuación del farmacéutico comunitario han sido el seguimiento de la sintomatología del proceso oncológico, la educación tanto terapéutica como en autocuidados y hábitos de vida ya que otro de los problemas que lleva al fracaso terapéutico es la presencia de sintomatología y la incapacidad o falta de información para poder controlarla.

El objetivo general planteado por este trabajo de tesis doctoral ha sido la atención farmacéutica al paciente oncológico desde la farmacia comunitaria. La presente tesis doctoral, ha tenido como ejes principales la revisión individualizada de la enfermedad y de los tratamientos, con el fin de facilitar información al paciente que le permita conocer las características esta enfermedad y su tratamiento y, por tanto, los aspectos relacionados con el mismo desde la perspectiva de la atención farmacéutica, además de cuestiones sobre cómo tomar la medicación, etc, detectando posibles interacciones y realizando intervención farmacéutica siempre que se ha considerado necesario, todo ello encaminado a la mejora de calidad de vida del paciente.

Para llevar a cabo el estudio se realizó la encuesta elaborada *ad hoc*, tal como se refleja en el apartado Material y Métodos y aportada como Anexo 1. Una vez elaborada se entregó a 198 pacientes oncológicos que acudían a la farmacia a retirar la medicación, entre los cuales se excluyeron 74, por lo que se realizó el análisis en 124. Los pacientes que quedaron excluidos del estudio fueron debidos a diferentes causas relacionadas en su mayoría con las características de la enfermedad, entre ellas que recibían cuidados paliativos domiciliarios, se encontraban en situación de pérdida de facultades para responder a las preguntas o pacientes derivados al médico que quedaron ingresados, ello tuvo como consecuencia la imposibilidad de analizar los datos o valorar la intervención farmacéutica.

Una vez obtenido el número final de pacientes seleccionados (124) se realizó un estudio detallado de los mismos, analizando las características sociodemográficas (sexo, edad, antecedentes familiares y situación laboral y familiar) , hábitos diarios (

higiénico-dietéticos, ejercicio físico y consumo de alcohol y tabaco) , características clínicas (tipo de cáncer y metástasis) y farmacológicas (tratamiento quimioterápico y de soporte) y efectos secundarios y sintomatología para analizarlos en detalle y posteriormente realizar la intervención farmacéutica en los casos necesarios sobre la adherencia al tratamiento, detección y resolución de PRM y RNM y control de la sintomatología y finalmente comprobar la eficacia de esta.

A continuación, se detallan todos los puntos analizados en el estudio.

1- Características sociodemográficas.

En cuanto a las características sociodemográficas en el estudio se observa un porcentaje de mujeres que presentan cáncer superior al de los hombres, 73 mujeres (59%) frente a 51 hombres (41%), lo que discrepa de los resultados generales detallados a nivel epidemiológico ²⁵, ya que se expone tanto en el año 2020 como en las predicciones para 2025 la incidencia de cáncer en hombres es mayor que en mujeres.

En relación con la edad, en el estudio que hemos realizado, 28 pacientes tenían más de 65 años (23%), 65 entre 45 y 65 (52%), 30 entre 31 y 45 (24%) y 1 entre 18 y 30 (1%). En relación con los antecedentes familiares, un total de 89 pacientes (72%) de los pacientes que han intervenido en el estudio presentan antecedentes familiares de cáncer mientras que 35 pacientes (28%) no los presentaban. No hay que olvidar, que algunos tipos de cáncer presentan mayor riesgo de padecerse si existen antecedentes familiares o pueden desarrollarse en personas que heredan una variante que predispone a la enfermedad, aunque no necesariamente todos los que hereden la mutación desarrollarán el cáncer.

En relación con lo anterior, hoy en día se conocen muchas mutaciones genéticas específicas; se sabe bien que, una sola mutación genética puede estar asociada con distintos tipos de cáncer, por ejemplo, una mutación en los genes supresores BCRA1 y BCRA2 está asociados con el cáncer de mama y ovario entre otros, alrededor del 50% de las mujeres que hereden esta mutación habrán presentado cáncer a la edad de 70 años.

Así, por tanto, algunas de las pruebas de detección precoz son la detección de mutaciones en los genes BCRA1 y BCRA2, hay varias disponibles, algunas buscan una mutación específica ya detectada en otro miembro de la familia, otras buscan mutaciones en varios genes además de BCRA1 y BCRA2 asociados con cáncer de

mama y ovario al mismo tiempo ¹⁹¹, los pólipos de colon y recto están asociados a cáncer colorrectal ¹⁹².

Otras patologías como el síndrome de Lynch se asocian al cáncer colorrectal hereditario no polipósico principalmente, está causado por mutaciones germinales en genes reparadores de bases desapareadas de ácido desoxirribonucleico (ADN)¹⁹³. El estudio del síndrome de Lynch se realiza en un familiar con diagnóstico confirmado, mediante el análisis del propio tumor y análisis genético del ADN ¹⁹⁴.

Las pruebas que se realizan para saber el riesgo de padecer cáncer deben realizarse en casos en los que se cumplan unas características específicas tales como: edad inusual de diagnóstico de cáncer, cánceres sucesivos en un mismo individuo, varios parientes en primer o segundo grado con cáncer, tumores inusuales y grupo racial.

Se preguntó acerca de la situación laboral en el momento del diagnóstico, 61 pacientes (49%) eran trabajadores activos, 33 pacientes (27%) jubilados, 16 pacientes (13%) trabajaban en casa y 14 pacientes (11%) estaban desempleados.

Se analizó la situación familiar en que se encontraban los pacientes, ya que esto influye tanto en la necesidad de apoyo psicológico como de ayuda física durante la enfermedad. Un 67% de los pacientes manifestaron vivir acompañados frente a un 37% que vivían solos.

2- Hábitos diarios

Existen una serie de factores considerados de riesgo que se asocian al riesgo de padecer una neoplasia, se destacan la edad, el género, la ubicación geográfica, la raza, el estilo de vida, la ocupación profesional, el consumo de alcohol y tabaco, la dieta, la obesidad, la exposición a radiaciones, algunos fármacos, agentes patógenos y perfil genético del sujeto radiaciones ^{195,196,5}.

Muchas enfermedades oncológicas se pueden prevenir evitando la exposición a estos factores de riesgo, ya que una tercera parte de los casos diagnosticados podrían ser prevenidos por tener su origen en factores exógenos que pueden ser modificados ³.

Los correctos hábitos diarios influyen de manera notable en la prevención del cáncer, pero además son muy importantes en el control de la sintomatología ya que con las correctas pautas pueden se puede prevenir la aparición o disminuir el grado y frecuencia

de está mejorando así el estado del paciente y favoreciendo la continuidad del tratamiento.

En el estudio realizado, se recogieron los hábitos diarios de los pacientes para proceder a su posterior análisis y, si era posible, aconsejar su modificación siempre y cuando se considerara relevante para el control de la enfermedad, entre los hábitos analizados se encuentran los relacionados con la higiene bucal (tipo de cepillo de dientes, utilización de colutorio y dentífrico específicos, uso de dentadura postiza..), la higiene corporal (tipo de duchas, gel de ducha, crema corporal, uso de esponja..), seguimiento de algún tipo de dieta, ingesta de suplementos alimenticios y la realización de ejercicio físico (tipo y frecuencia). Además, se recogen otros hábitos de consumo como el alcohol y tabaco. Esta información será de utilidad para elaborar un plan de vida al paciente.

Se observa en nuestro estudio un alto porcentaje de pacientes con hábitos de higiene bucal, 89 pacientes (72%) habían acudido a revisión con el dentista y les habían proporcionado pautas a seguir, mientras que los que seguían hábitos de higiene corporal era bastante más inferior, 49 pacientes (40%), bien no utilizaban productos específicos o los que utilizaban no eran los adecuados, los pacientes que seguían algún tipo de dieta era mínimo, 28 pacientes (23%) así como los que tomaban suplementos vitamínicos, 21 pacientes (17%), en cuanto a la realización de ejercicio físico eran 60 pacientes los que tenían algún tipo de hábito de ejercicio con frecuencia semanal (48%). Por último 65 pacientes (52%) refirieron consumir tabaco y 75 pacientes alcohol (61%). Se considera esencial conocer los hábitos de los pacientes y si son adecuados teniendo en cuenta su enfermedad y/o tratamiento, ya que sería de gran ayuda para mejorar la calidad de vida del paciente, así como controlar en determinadas ocasiones algunos síntomas y por tanto a mejorar la adherencia al tratamiento y finalizarlo correctamente, colaborando en el cumplimiento.

3- Características clínicas

Una vez realizado el análisis general se procedió a recoger y estudiar las características clínicas del paciente, se clasificaron, además, los tipos de tumores del estudio, la presencia o no de metástasis y su localización.

Dentro de la población estudiada, los tumores más frecuentes fueron el de mama, diagnosticado en 40 pacientes (32%) de la población de estudio, seguido del de próstata, diagnosticado en 31 pacientes (25%) de la población lo que corresponde con el número estimado de casos incidentes en España por tipo tumoral para 2020 ².

Según el tipo de tumor que se presente es más frecuente una metástasis u otra siendo las más comunes los huesos, hígado y los pulmones ¹⁹⁷.

En el estudio realizado 46 pacientes (37%) refirieron presentar metástasis predominando la ósea seguida de la múltiple.

4- Terapia farmacológica

Tal y como se ha recogido en la revisión bibliográfica, existen distintas posibilidades terapéuticas para el tratamiento del proceso oncológico. En este estudio nos hemos centrado en los pacientes cuyo tratamiento se dispensa en la farmacia comunitaria, incluyendo los fármacos del proceso oncológico, así como la medicación destinada a terapia de soporte.

Los pacientes del estudio se dividieron en tres grupos según el tipo de medicación: pacientes en tratamiento hospitalario (quimioterapia y radioterapia) que acuden a retirar la medicación de soporte, pacientes en tratamiento con quimioterápicos orales y pacientes con tratamiento hormonal frente al cáncer (oral o subcutáneo), que a su vez en ocasiones retiran además terapia de soporte, en algunos casos son sometidos a dos terapias a la vez.

De todos los pacientes recogidos en el estudio, un 61% seguían un tratamiento basado en terapia hormonal, un 15% estaban tratados con quimioterápicos orales y un 23% recibían terapia hospitalaria por lo que en la farmacia se les dispensaba medicamentos de soporte.

La primera conclusión es, pues, que los pacientes ambulatorios reciben más frecuentemente terapia hormonal, debido a la naturaleza de los tumores tratados de manera ambulatoria, el estudio presenta un 32% de pacientes con cáncer de mama y un 25% de pacientes con cáncer de próstata.

Durante el tratamiento del proceso oncológico se pueden producir numerosos síntomas que incluyen aspectos físicos y psicológicos y que deben ser tratados tanto para la prevención antes de la aparición de estos como para el tratamiento cuando aparecen. Estos son debidos por un lado a los efectos secundarios derivados de los tratamientos contra la enfermedad, producidos por dañarse tejidos u órganos sanos, y por otro lado a la propia enfermedad que va a producir distinta sintomatología, en muchos casos es difícil diferenciar la causa.

Los factores implicados que afectan en estos efectos varían en base al tratamiento recibido, el tipo de tumor que presenten y pueden ser distintos en cada persona, aunque coincidan alguno de estos factores. Para la mejora de estos síntomas y efectos secundarios se pueden llevar a cabo distintas actuaciones y tratamientos. Este tratamiento se denomina terapia de soporte, actualmente es un tratamiento complementario a la terapia oncológica y se aplica desde el diagnóstico de la enfermedad ¹⁹⁸.

El objetivo de esta terapia es prevenir y tratar la aparición de efectos secundarios y sintomatología, como las alteraciones dermatológicas, complicaciones orales, alteraciones del sueño, anemia, fatiga, dolor y digestivos. Un 95% de los pacientes del estudio refirieron utilizar terapia de soporte, entre los que se encontraban: inmunosupresores, antieméticos, corticoides, analgésicos, antidiarreicos, antiagregantes, antidepresivos, hormonas tiroideas, benzodiacepinas y fármacos para tratar la osteoporosis. Además, el 80% utilizaba distintos analgésicos en terapia única o combinado con otros analgésicos o fármacos para calmar el dolor de manera continua. Un 63% de los pacientes (78 pacientes) utilizaba analgésicos tipo 1, un 27% (33 pacientes) analgésicos tipo 2 y un 24% (30 pacientes) analgésicos tipo 3.

5- Sintomatología presente en los pacientes del estudio.

Como se ha descrito en el apartado anterior de terapia farmacológica, el proceso oncológico lleva asociado la aparición de numerosos síntomas, ya sea por efectos secundarios debidos a la terapia farmacológica o síntomas asociados a la evolución de la propia enfermedad que son independientes de la terapia. Aunque desde la unidad de tratamiento oncológico se diseñan protocolos de actuación farmacológica en la que se incluyen la terapia de soporte asociada al propio tratamiento oncológico para minimizar muchos síntomas, la aparición de estos es inevitable. En este apartado englobamos todos los síntomas que sufren los pacientes de nuestro estudio a lo largo del proceso oncológico ya que en numerosos casos no se determina la causa que lo produce y desde la farmacia lo tratamos en conjunto como sintomatología asociada a los enfermos oncológicos y que se tratará de controlar.

Existen numerosas publicaciones sobre los efectos secundarios a tratamientos oncológicos, entre estos destacan los realizados por la Sociedad Americana de Oncología (American Cancer Society) ¹⁹⁹ la cual relaciona detalladamente los efectos secundarios asociados al cáncer y a sus tratamientos y además propone distintas

actuaciones frente a cada uno, también la Asociación Española contra el cáncer (AECC)⁸ y la Sociedad Española de Oncología (SEOM)⁹ exponen un compendio de alteraciones producidas en el paciente oncológico.

En el presente estudio no encontramos ningún efecto no publicado anteriormente, a continuación, describimos los que se reportaron. Se detectaron 99 alteraciones orales, 137 alteraciones dermatológicas, 102 alteraciones gastrointestinales, 27 alteraciones de la salud mental, 27 síntomas urológicos, 10 síntomas oculares, 86 con fatiga, 35 con dolor no controlado y 88 síntomas diversos (cambio de peso, sofocos, edema y dificultad para tragar, masticar y respirar). Muchos pacientes presentaron más de un síntoma, a continuación, se detalla cada tipo de síntoma y los pacientes que los presentaban.

Dentro de las alteraciones bucales los pacientes presentaron: xerostomía, alteración en el gusto, mucositis y candidiasis.

La xerostomía se produjo en 39 pacientes (31%), la alteración del gusto se dio en 28 pacientes (23%), un porcentaje inferior a otras publicaciones como el informe académico de Sanchez-Lara K, et al. que refiere que lo padecen un 50-60% de pacientes en tratamiento oncológico²⁰⁰, y el artículo de Sánchez Hernández L. y Rihuete Galve MI que referían un 62,9%²⁰¹.

La mucositis se dio en 26 pacientes (21%), se asemeja a otros estudios, como el realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) realizado a pacientes oncológicos ambulatorios y en el que la frecuencia de mucositis fue de un 36,7%, algo mayor que en nuestro estudio²⁰² y por último la candidiasis que se presentó en 6 pacientes (5%).

Dentro de las alteraciones dermatológicas, los pacientes presentaron: xerosis, alteración de pelo y uñas, prurito, sequedad vaginal, lesiones acneiformes, lesiones en la zona de administración del medicamento y radiodermatitis.

Durante los tratamientos con quimioterapia algunos de estos efectos son inevitables, para prevenir o minimizar los posibles trastornos a este nivel los pacientes deben mantener la piel cuidada antes, durante y después del tratamiento, para ello hay que tener en cuenta tanto las recomendaciones generales como las individuales según el momento y las características del paciente¹⁵⁰.

La xerosis es el más frecuente, siendo en muchos casos el desencadenante de otros de los síntomas dermatológicos.

En nuestro estudio la presentan 60 pacientes lo que engloba un 50% de la población estudiada, un porcentaje muy superior a otros estudios como el de Dreno B et al. que reporta el 35%²⁰³, la alteración en el pelo y las uñas en 28 pacientes (23%), prurito en 22 pacientes (18%), la sequedad vaginal en 9 pacientes (7%), teniendo en cuenta que esto se lleva solo a las mujeres que son 73 se traduciría en un 12% de población vulnerable, las lesiones acneiformes se produjeron en 6 pacientes (5%), las lesiones en la zona de administración las refirieron 7 pacientes (6%) y por último la radiodermatitis se desarrolló en 3 pacientes (2%), en el momento estaban recibiendo radioterapia 15 pacientes lo que supone un 20% de pacientes vulnerables.

En referencia a las alteraciones cutáneas, destaca el estudio realizado en el Hospital Clínico Universitario de Salamanca en el que se implantó un programa de Atención Farmacéutica para el manejo de la toxicidad cutánea²⁰⁴.

En relación con las reacciones gastrointestinales los pacientes del estudio presentaron vómitos, estreñimiento, diarrea y malestar digestivo en el que se engloba náuseas, acidez y gases. En cuanto al número de pacientes, 42 pacientes (34%) presentaban mal estar digestivo, 26 pacientes estreñimiento (21%), 18 pacientes diarrea (15%) y 16 pacientes vómitos (13%).

Atendiendo a las alteraciones de la salud mental, 14 pacientes refirieron insomnio (11%) y 13 pacientes ansiedad (10%).

Las alteraciones a nivel urológico fueron la disfunción sexual y la incontinencia. En cuanto a la incontinencia urinaria, la presentaron 15 pacientes (12%) y la disfunción sexual 12 pacientes (10%).

Un total de 10 pacientes (8%) presentaron alteraciones oculares, 86 pacientes fatiga (69%) y 35 pacientes dolor no controlado (28%).

Además, se detectaron otros síntomas como fueron el cambio en el peso en 38 pacientes, sofocos en 28 pacientes, edema en 14 pacientes y dificultad en tragar, masticar y respirar en 8 pacientes.

Es importante tener en cuenta esta sintomatología ya que puede afectar a los resultados obtenidos en las distintas terapias.

6- Impacto sobre las intervenciones farmacéuticas realizadas

Una vez llevado a cabo el estudio observacional se procedió a realizar intervención farmacéutica sobre los 124 pacientes seleccionados, las intervenciones se realizaron sobre la adherencia terapéutica, resultados negativos asociados a la medicación y sobre el control de la sintomatología.

A continuación, se discuten los resultados obtenidos:

Impacto de la intervención farmacéutica sobre la Adherencia al tratamiento

La OMS define el término adherencia terapéutica como “ el grado en que la conducta de un paciente , en relación con la toma de medicación , el seguimiento de una dieta o la modificación de los hábitos de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas por el profesional sanitario” ²⁰⁵ posteriormente la Sociedad Internacional de Farmacoeconomía e Investigación de Resultados Sanitarios(ISPOR) ha definido el cumplimiento terapéutico como el grado en que un paciente actúa de acuerdo con la dosis, la pauta y los plazos prescritos.

Existen varios métodos para medir la adherencia al tratamiento, uno de ellos es el Test de Morinsky-Green-Levine ¹⁷⁸, en él se llevan a cabo cuatro preguntas sencillas; la respuesta incorrecta en una de ellas convierte al paciente en incumplidor. Ha sido el utilizado en este estudio.

En el estudio realizado, al inicio del mismo se observa un alto porcentaje de pacientes adherentes, concretamente 68 pacientes (72%), lo cual se corroboró con otros estudios, por un lado, el estudio realizado en Barcelona por Fort E. et al. ²⁰⁶ en el que se midió la adherencia al tratamiento en paciente ambulatorio tratado con Imatinib mediante otros métodos distintos al utilizado en nuestro estudio, se realizó el método de recuento de comprimidos y test SMAQ ²⁰⁷ resultando una adherencia elevada.

Por otro lado, el estudio realizado por González Gragera M. ¹⁸⁶ en pacientes con cáncer de mama y próstata con tratamiento dispensado en oficina de farmacia se midió entre otros factores la adherencia al tratamiento mediante el Test de Hermes resultando 88,14% de pacientes adherente.

Destaca también el estudio llevado a cabo en el Hospital Universitario Ramón y Cajal en la unidad de Atención Farmacéutica a pacientes externos ²⁰⁸, en él se midió la

adherencia a antineoplásicos orales por cuatro métodos distintos entre ellos el Test de Morinsky utilizado en nuestro estudio resultando un 93,15% de pacientes adherentes. Ramon Orueta en el artículo escrito en la Revista Clínica de Medicina de Familia propone una serie de actuaciones para mejorar la adherencia terapéutica y que fueron llevadas a cabo en nuestro estudio, entre las que se encuentran: la individualización de la intervención, fortalecer la relación entre el profesional y el paciente, valoración de la adherencia como paso intermedio para el objetivo final que es la mejora y control del proceso, simplificar el tratamiento e información y educación del paciente ²⁰⁹.

Tras la intervención farmacéutica en la que se llevaron a cabo las actuaciones descritas, de los 27 pacientes no cumplidores, 24 pasaron a ser adherentes frente a 3 que no lo fueron, resultando un 97% de pacientes adherentes al final del estudio.

Las causas de la no adherencia al inicio de nuestro estudio fueron principalmente el incumplimiento del horario pautado seguido del olvido, comparando con el estudio realizado, al final del estudio los 3 pacientes que no resultaron ser adherente fueron debido a olvidarse una toma y reconocieron no haber seguido las actuaciones propuestas, esta fue la causa principal de falta de adherencia también en el estudio mencionado anteriormente realizado en el Hospital Ramón y Cajal.

Impacto de la intervención farmacéutica sobre la detección y resolución de PRM y RNM

El número de fármacos utilizado por cada paciente es importante ya que al utilizar un mayor número de fármacos el incumplimiento y la presencia de PRM y RNM puede ser mayor. Por lo que la atención farmacéutica en el correcto manejo de fármacos en estos pacientes es fundamental.

Respecto a la detección y resolución de PRM y RNM, a pesar de la relevancia que tienen estos parámetros y de caracterizarse el paciente oncológico por tener un elevado riesgo de sufrir PRM y RNM, los estudios publicados son escasos, y están centrados en la detección de Errores de Medicación en pacientes en tratamiento antineoplásico ^{188,189}. Se destacan los trabajos de intervención farmacéutica en farmacia comunitaria en pacientes oncológico de Luque de moral R.¹⁶⁸ en el que se detectaron varios PRM y se intervino en la mejora de la calidad de vida y el de Perales Pascual J, Labat Casanova P.¹⁶⁹ realizado a una paciente con cáncer de mama en el que se detectaron 5 RNM y se intervino en la sintomatología asociada.

En este trabajo hemos utilizado el algoritmo Dader ¹⁷⁷ según se detalla en Material y Métodos para la detección de PRM y RMN sobre la terapia oncológica y de soporte en toda la población de estudio. De los 124 pacientes incluidos en el estudio se detectaron 21 PRM que generaron RNM; de éstos 14 fueron tratados por el farmacéutico y 4 fueron derivados al médico y resueltos por el mismo. Finalmente, 3 no pudieron resolverse, de estas dos pacientes reconocieron no seguir las pautas indicadas, al final del estudio se resolvieron el 88% de RNM detectadas.

Se han realizado pocos estudios al respecto, entre los publicados podemos citar el llevado a cabo en Ecuador por los autores Parra Yambay Mónica Paulina en la Unidad oncológica Solca Imbadura en el que el mayor porcentaje de PRM fue debido a un problema de salud por inseguridad no cuantitativa (72,73%) seguido de problema de salud por no recibir una medicación que se necesita (22,73%) y por último un 4,54% problema de salud por inseguridad cuantitativa de dosis adicional de corticoide ²¹⁰.

En nuestro estudio de los PRM detectados que generaron RNM de necesidad todos fueron generados por fármacos de la terapia de soporte (laxantes, analgésicos, antidepresivos y antihistamínicos), 3 fueron por incumplimiento, el paciente no tomaba la medicación por desconocimiento de la pauta a seguir y 3 por problemas de salud no tratado que se detectó en el estudio (2 pacientes no lograban controlar el dolor y un paciente necesitaba un laxante para controlar el estreñimiento que no tenía pautado).

En cuanto a los RMN de seguridad detectados 1 fue por administración errónea, había apuntado mal las indicaciones del médico, 4 por efectos adversos, 1 por duración no adecuada, continuó con el antidiarreico una vez pasado el episodio de diarrea por lo que le produjo el efecto contrario y 2 por duplicidad terapéutica debido a la confusión entre el medicamento de marca comercial y el genérico. De estas dos fueron debidas al tamoxifeno y una a la capecitabina, mientras que las otras fueron debidas a fármacos de soporte como, corticoides, antieméticos, antidiarreicos y analgésicos.

A propósito de los RMN de efectividad, los fármacos que lo generaron fueron de la terapia de soporte (antieméticos, analgésicos, antidiarreicos y ansiolíticos), 3 fueron por duración no adecuada y 4 por administración o uso erróneo, se detectó que en todos era fallo del paciente al no cumplir las pautas marcadas en el hospital. Para resolver y prevenir los RNM y PRM se llevaron a cabo distintas intervenciones farmacéuticas siguiendo lo dispuesto en material y métodos y de acuerdo con lo publicado por Sabater y col ²¹¹.

La primera de ellas consistió en intervenir sobre la cantidad de medicamento: se realizaron siete modificaciones de la dosificación, cambiando la frecuencia y/o duración del tratamiento.

En segundo lugar, se intervino sobre la estrategia farmacológica: a cinco pacientes se les incorporó un fármaco que no utilizaban (se resolvieron 3 incumplimientos voluntarios, los pacientes no tomaban el fármaco por referir que ya utilizaban muchos, se incorporó un laxante sin receta a un paciente con estreñimiento que no lo tenía prescrito y se introdujo un analgésico recetado en caso de no controlar el dolor con los pautados), a dos pacientes se les suprimió un fármaco de los que utilizaban por ser duplicidad terapéutica y a un paciente se le sustituyó un fármaco, se le cambio la forma farmacéutica de comprimidos a polvo para conseguir una absorción más rápida y de esta manera su efecto también.

La última de las intervenciones fue sobre la educación al paciente: Se disminuyó el incumplimiento involuntario en 7 pacientes interviniendo en la causa del incumplimiento y dando instrucciones de la correcta utilización del fármaco, se disminuyó el cumplimiento voluntario en 3 pacientes interviniendo en la actitud sobre el tratamiento y por último en diez de los pacientes se intervino introduciendo medidas no farmacológicas, se proporcionaron medidas higiénico-sanitarias, entre las que se encuentran: pautar una rutina de horarios de comida y descanso, beber líquidos, control glucemia y alimentos a introducir o eliminar de la dieta diaria.

Impacto de la intervención farmacéutica realizada en el control de la sintomatología

Los resultados de este trabajo muestran que al inicio del estudio 90 pacientes (73%) presentaban sintomatología grave, y tras la intervención farmacéutica llevada a cabo, 23 pacientes refirieron presentar síntomas graves (19%) al final del Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT). Las intervenciones llevadas a cabo fueron las que se describen a continuación:

- Información a todos los pacientes tanto de la enfermedad como del tratamiento farmacológico recibido.
- Intervención en las medidas higiénico-sanitarias. Se les explicaron de manera verbal y escrita una rutina a seguir según el síntoma que presentaban y se propusieron distintas opciones no farmacológicas para su control.

- Intervención en la medicación de soporte, introducción de nuevos fármacos y cambios en la posología del tratamiento, así como derivación al médico para la introducción de nuevos fármacos.

Tal y como se recogen en Material y métodos y resultados, se aplicó el Test de McNemar con objeto de comprobar la eficacia del sistema de intervención llevado a cabo. Los resultados obtenidos estadísticamente con el Test de McNemar realizado a los pacientes manifiestan que el rechazo de la hipótesis nula es significativo y por tanto se refleja la eficacia de la intervención farmacéutica realizada.

La eficacia de la atención farmacéutica en el paciente oncológico se recoge también en el texto de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Continuidad Asistencial del Paciente con Antineoplásicos Orales ²¹². En él se recogen distintos factores a cerca de los distintos aspectos sobre el paciente oncológico especialmente los relacionados con tratamientos orales y los distintos procedimientos realizados con los distintos profesionales sanitarios, destacando el capítulo dedicado a la Atención Farmacéutica . En estos pacientes la intervención farmacéutica en muchos casos es complicada debido a la naturaleza de la enfermedad, pero se destaca la aportación del farmacéutico comunitario tanto en la detección precoz como en la mejoría de la calidad de vida y en la obtención de los mejores resultados farmacoterapéuticos ²¹³.

Se puede concluir por tanto la efectividad de la Atención Farmacéutica en pacientes en proceso oncológico, tanto en la asistencia al paciente como en el seguimiento de la sintomatología derivada de la enfermedad y de la terapia farmacológica, fomentando la adherencia al tratamiento y la detección y resolución de PRM y RNM.

Queda de manifiesto la eficacia de la intervención farmacéutica para la mejora de la sintomatología y resultado de los tratamientos en pacientes con un proceso oncológico, por lo que debería tenerse en cuenta la implantación de este servicio en todas las farmacias comunitarias.

VIII.CONCLUSIONES

VIII.CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este trabajo de tesis doctoral realizado a pacientes oncológicos a los que se les dispensa la medicación en Oficina de Farmacia nos permiten concluir lo siguiente:

- 1- El paciente oncológico ambulatorio es susceptible de beneficiarse de los consejos higiénico-dietéticos proporcionados en la Oficina de Farmacia, en muchos casos introduciendo nuevas rutinas y en otros cambiando las suyas por no ser las adecuadas.

Los resultados obtenidos de la encuesta nos muestran que al inicio de estudio un 72% de pacientes seguían algún tipo de higiene bucal, un 40% presentaban higiene corporal y un 23% seguían algún tipo de dieta especial.

- 2- El proceso oncológico lleva asociado la aparición de numerosos síntomas no deseados ya sea debido a los efectos secundarios de la terapia farmacológica recibida o bien a la evolución de la propia enfermedad.

En nuestro estudio se detectaron 99 alteraciones orales, 137 alteraciones dermatológicas, 102 alteraciones gastrointestinales, 27 alteraciones de la salud mental, 27 síntomas urológicos, 10 síntomas oculares, 86 pacientes con fatiga, 35 con dolor no controlado y 88 síntomas diversos (cambio de peso, sofocos, edema y dificultad para tragar, masticar y respirar). Muchos pacientes presentaron más de un síntoma.

- 3- Los pacientes oncológicos se pueden considerar pacientes cumplidores. Al inicio del estudio un 28% de pacientes eran no adherentes al tratamiento oncológico siendo las causas del incumplimiento el olvido de alguna toma, no tomar la medicación a las horas adecuadas y dejar de tomar la medicación si se encontraba mal.

- 4- El estudio realizado sobre PRM y RNM nos permite detectar 21 PRM que generaron RNM, de estas 6 fueron de necesidad y 7 de efectividad producidas ambas por fármacos de la terapia de soporte, y 8 de seguridad producidas por fármacos de la terapia oncológica y de soporte.

- 5- Al inicio del estudio un 73% de pacientes presentaban síntomas graves, presentando uno o varios síntomas en grado 2 y 3 frente a un 27% de pacientes que presentaban sintomatología leve, uno o varios síntomas en grado 1.

- 6- Las intervenciones llevadas a cabo en los pacientes oncológicos fueron: información de la enfermedad y tratamientos recibidos, intervención en las medidas higiénico-sanitarias e intervención en la terapia farmacológica.

7- Tras la intervención farmacéutica un 97% de los pacientes pasaron a ser adherentes siendo la causa del incumplimiento el olvido de alguna toma. Se resolvieron 18 RNM de los detectados al inicio del estudio lo que supone un 86% del total detectados al final del seguimiento farmacoterapéutico.

Respecto al control de la sintomatología el Test estadístico de McNemar demostró que la intervención realizada es eficaz y por lo tanto contribuye en la mejora de calidad del paciente.

Del estudio se puede concluir la importancia de la labor de atención farmacéutica en pacientes que sufren proceso oncológico, tanto en el seguimiento de la sintomatología como en la terapia farmacológica potenciando la adherencia al tratamiento y en la detección y resolución de PRM y RNM, por lo que debería tenerse en cuenta la implantación de este servicio en todas las farmacias comunitarias

IX.ANEXOS

IX. ANEXOS

ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

En Madrid, a

Usted ha sido invitado a participar en el estudio de atención farmacéutica a pacientes oncológicos consensuado por la farmacéutica Doña Clara Rueda de Lecea, con número de colegiada 19313 de Madrid, y el Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.

El estudio se llevará a cabo en la Farmacia Clara Rueda de Lecea, sita en la calle Almagro 11 de Madrid, y constará de entrevistas sucesivas en las que se solicitará que cumplimente un cuestionario elaborado y validado con el fin de conocer su patología, tratamiento farmacológico, hábitos de vida y sintomatología.

Su participación en la investigación es totalmente voluntaria y no se pedirá su intervención en otras actividades que no estén citadas en este documento, ni se le presionará para que continúe en el estudio si desea abandonarlo.

Mediante la firma de este documento, usted asume y acepta:

- Que ha leído y entendido el contenido completo de este documento.
- Que ha podido preguntar y recibir contestación sobre cualquier duda o consulta.
- Que conoce el objetivo del estudio.
- Que consiente participar en los cuestionarios descritos.

Los datos recogidos de los cuestionarios realizados a los pacientes que participan en esta investigación respetarán lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y concordantes, encontrándose en los archivos de la Farmacia Clara Rueda de Lecea.

ANEXO 2 ENCUESTA PACIENTE ONCOLÓGICO

ENCUESTA PACIENTE ONCOLÓGICO

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

- 1- Sexo: Mujer/ Hombre
- 2- Edad: 18-30/ 31-45/ 46-65/ > 65
- 3- Antecedentes familiares: Si/no
- 4- Situación laboral: Activo/ trabajo en casa/desempleado/ jubilado
- 5- Situación familiar: Solo/ acompañado

HÁBITOS DIARIOS

- 6- Presencia de rutina en los siguientes hábitos:
 - Higiénico-dietéticos:
 - Higiénico corporales: Si/no (cuales)
 - Higiénico bucales: Si / no (cuales)
 - dieta: Si/ no (tipo)
 - Complementos alimenticios: Si/no (señalar cuales)
 - Ejercicio físico: Si/no (nº veces/semana)
 - Consumo tabaco: Si/no (nº cigarrillos diarios)
 - Consumo alcohol: Si/no (nº veces/ semana)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

- 7- Tipo de cáncer:
- 8- Metástasis (zona):

TERAPIA FARMACOLÓGICA

- 9- Tratamiento hospitalario:
 - Quimioterapia: -Anterior: - < 6 meses
 - 1-3 años
 - 3-5 años
 - > 5 años
 - Actual: - < 3 meses
 - 3-12 meses
 - > 1 año
 - Radioterapia: -Anterior: - < 6 meses
 - 1-3 años
 - 3-5 años
 - > 5 años
 - Actual: - < 3 meses
 - 3-12 meses
 - > 1 año

- 10-Terapia antineoplásica:

11-Terapia de soporte:

SINTOMATOLOGÍA (Indicar cuál y grado de esta del 1 al 10 siendo 1 el más leve y 10 el más grave)

12-Alteraciones a nivel oral (gusto, mucositis, xerostomía, candidiasis...)

13-Alteraciones dermatológicas (xerosis, sequedad vaginal, prurito, radiodermatitis...)

14-Alteraciones gastrointestinales (vómitos, diarrea, estreñimiento...)

15-Alteraciones sobre el sistema nervioso central: (insomnio, nerviosismo...)

16-Síntomas urológicos (incontinencia, disfunción sexual)

17-Alteraciones oculares

18-Fatiga

19-Dolor (explicar escala EVA del dolor y localización de este)

20- Otros síntomas

ANEXO 3. FICHA DE INTERVENCIÓN FARMACEUTICA

SINTOMATOLOGÍA	Inicio	Final

Intervención farmacéutica realizada:

Otros datos:

XI.ANEXO 4.TEST DE MORINSKY-GREEN-LEVINE

Test de Morinsky-Green-Levine	INICIO	FINAL
1. ¿Deja de tomar alguna vez los medicamentos para tratar su enfermedad?		
2. ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?		
3. Cuando no se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?		
4. Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?		

El paciente se considera cumplidor si se responde de forma correcta a las cuatro preguntas (No/Si/No/No)

XI.ANEXO 5. FICHA DE MEDICACIÓN

FICHA DE MEDICACION

Indicar los medicamentos utilizados por los pacientes y valorar la necesidad, eficacia y seguridad de los mismos.

Fármaco	Necesidad	Eficacia	Seguridad	Sospecha RNM	Intervención farmacéutica	Mejoría

XI. ANEXO 6. INFORMACIÓN EN PACIENTES SEGÚN SINTOMATOLOGÍA

ALTERACIÓN DEL GUSTO Y OLFATO EN PACIENTE ONCOLÓGICO

- 1- Higiene bucal después de cada comida con cepillo adecuado: lengua, encías y dientes.
- 2- Uso de pasta y colutorio adecuado.
- 3- Enjuagarse la boca con colutorio/agua bicarbonatada antes de comer.
- 4- Beber abundante líquido (agua, zumos, infusiones).
- 5- Tomar chicles o caramelos mentolados a lo largo del día.
- 6- No comer dos horas antes de la quimioterapia y hasta tres horas después, (a no ser que se lo indiquen específicamente).
- 7- Evitar preparar la comida o estar presente mientras se prepara, en caso de imposibilidad utilizar técnicas que desprendan poco olor como hervidos, al papillote o en el microondas y ventilar antes de comer.
- 8- Elegir alimentos con sabor suave: sustituir carnes rojas por aves, huevos y pescados suaves, adobar la carne o el pescado, utilizar condimentos suaves (albahaca, menta, oregano, romero, tomillo, laurel e hinojo), tomar los alimentos fríos o a temperatura ambiente (cremas, batidos, ensaladas de arroz o pasta)
- 9- Evitar alimentos, muy olorosos (coles, espárragos, algunos pescados), sabores amargos (café, té, chocolate negro) y alimentos con sabor y olor intenso

Si apareciera sabor metálico: elegir sabores fuertes (queso curado, jamón), aderezar los alimentos con salsas, tomar frutas ácidas (mandarina, fresa, limón, kiwi, naranja) y caldos sustituir los cubiertos de metal por plástico o madera.

XEROSTOMÍA O SEQUEDAD DE BOCA EN PACIENTE ONCOLÓGICO

- 1- Higiene bucal después de cada comida con cepillo adecuado: lengua, encías y dientes.
- 2- Uso de pasta y colutorio aconsejado adecuado.
- 3- Suprimir el tabaco y alcohol
- 4- Limitar el consumo de alimentos azucarados, secos y fibrosos (galletas, frutos secos, carnes a la plancha, pan de molde), pegajosos (caramelos blandos), aceitosos, pastosos (fritos, croquetas), alimentos condimentados o salados y alimentos muy calientes.
- 5- Favorecer el consumo de alimentos como: alimentos fríos, alimentos blandos (arroz, verduras cocidas, pescado blancos) preparados preferentemente con salsa o caldo, alimentos triturados o licuados, frutas (especialmente manzana y frutas con agua), zanahoria...
- 6- Beber líquidos frecuentemente: agua, té y zumos sin azúcar.
- 7- Tener siempre a mano una botella pequeña de agua para humedecer la boca.

MUCOSITIS EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

- 1- Higiene bucal después de cada comida ablandando las cerdas del cepillo con agua caliente: lengua, encías y boca.
- 2- Enjuagues con agua salinizada, bicarbonato o manzanilla cada 2-4 horas.
- 3- Beber abundante líquido, preferiblemente fríos (agua, infusiones, polos, batidos, gelatinas).
- 4- Antes de las comidas mantener en la boca agua muy fría o hielo picado para adormecer.

- 5- Elegir alimentos blandos y caldosos (guisos, sopas, salsas) triturar la comida, añadir salsas suaves (bechamel, puré de patata caldo, aceite de oliva).
- 6- Evitar alimentos irritantes como alcohol, picantes, ácidos (tomate, pimienta, limón, kiwi, fresa, naranja), alimentos secos y fibrosos (galletas, carnes a la plancha, frutos secos),
- 7- Uso de prótesis dentales: sólo usarlas para comer.
- 8- Mantener hidratada boca y labios con productos adecuados.

CUIDADO DE LA PIEL EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

- 1- Higiene corporal: duchas cortas, agua tibia, evitar objetos fricativos, utilización de gel adecuado y secado de la piel suavemente. Sustituir las depilaciones con cera por cremas y el afeitado realizarlo con maquina eléctrica.
- 2- Higiene facial: uso de leche limpiadora o de agua termal.
- 3- Hidratación corporal: aplicar un producto adecuado para la hidratación de la piel, aplicar el producto después del baño con la piel aun ligeramente humedecida, realizar un ligero masaje.
- 4- Utilizar protección solar alta (UVA/UVB), evitando lo máximo posible la exposición solar.
- 5- Beber abundante líquido.
- 6- Alimentación: ingestión de alimentos ricos en omega 3 (nueces, pescados azules), alimentos con alto contenido de agua y vitaminas (frutas, verduras) y alimentos ricos en zinc (sardinas, semillas de calabaza cereales, legumbres, carnes, pescados, espinacas).
- 7- Evitar productos que rocen la piel: tiritas, esparadrapos, ropas apretadas, objetos metálicos.
- 8- Utilizar prendas de algodón.

ALTERACIONES GASTROINTESTINALES EN PACIENTE ONCOLÓGICO

- 1- Higiene bucal: debe realizarse una limpieza de la boca cada vez que se ingiera o beba algo, excluyendo el agua y tras el vómito en su caso.
- 2- Alimentación:
 - 2.1 Comer despacio, y masticar bien los alimentos
 - 2.2 Es recomendable la ingestión de alimentos en pequeñas cantidades y de manera frecuente, alimentos con alto poder calórico (chocolate, batidos, queso, helado, galletas, yogur, gelatinas), alimentos secos (galletas, tostadas, bocadillos, palitos de pan, elegir alimentos con bajo contenido en grasas(pescados blancos, carnes blancas lácteos desnatados, quesos bajos en grasa) y cocciones que requieran poca grasa para su elaboración (horno, plancha, hervido, papillote), elegir temperatura ambiente ni muy frío ni muy caliente, frutas y verduras cocidas en vez de crudas, especias y hierbas suaves (canela, menta, tomillo, albahaca, laurel, Jengibre).
 - 2.3 Evitar el consumo de alimentos muy dulces, muy fríos o condimentados.
- 3- Organización: Preparar los menús de la semana con anticipación y cambiar la forma de expresión de estos, tratar de seleccionar los alimentos preferidos del paciente en la medida de lo posible y con olores suaves.

Preparar un único plato en el que se presenten primero y segundo.
- 4- Evitar el consumo de alcohol y tabaco.
- 5- Tomar líquidos continuamente.
- 6- Ingestión de digestivos antes y después de comer, infusiones digestivas y bebidas carbonatadas tomadas a pequeños sorbos (bebidas de cola, gaseosa).
- 7- Reposar incorporado después de las comidas, no acostarse inmediatamente.
- 8- Antes del tratamiento quimioterápico comer algo ligero.

9- Aprovechar la ausencia de los efectos o momentos de hambre para comer.

10-Llevar ropa suelta que no apriete.

11-Métodos de relajación.

Suplementos nutricionales: Complementos proteicos para adicionar a las comidas o para añadir entre horas, suplementos que reduzcan las náuseas según le recomiende el facultativo.

ALTERACIONES UROLÓGICAS EN PACIENTE ONCOLÓGICO

- 1- Planificación de las actividades diarias incluyendo la visita al cuarto de baño, especialmente antes de salir de casa, previo a viajes o comenzar alguna actividad larga, previo a la realización de ejercicio.
- 2- Es necesario tomar líquido durante el día limitando los momentos previos a actividades que impidan acudir a un cuarto de baño.
- 3- Higiene especial de la piel en la zona íntima utilizando los productos adecuados.
- 4- Realización de ejercicios especiales: ejercicios de kegel, yoga, pilates.
- 5- Productos sanitarios específicos según su caso.

FATIGA EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

- 1- Analizar los momentos del día de mayor fatiga y hacerse un plan de actividades para evitar hacerlas en esos momentos.
- 2- Dormir la siesta después de comer una hora sin ruidos externos y sin luz.
- 3- Realizar descansos pequeños tras las actividades diarias para no cansarnos demasiado.
- 4- Mantener una buena alimentación (acudir a un dietista).
- 5- Realización de ejercicio físico adecuado diariamente sin realizar esfuerzos elevados.
- 6- Realizar ejercicio que despeje la mente y ayude a la relajación (yoga)

X.BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Badia X, Tort M. La carga del cáncer en España [Internet]. Omakase consulting y Bristol-Myers Squibb; 2018 [citado 19 dic 2020]. Disponible en: <https://www.omakaseconsulting.com/wp-content/uploads/2018/04/omakase-lab-3-2018--burden-of-cancer-in-spain.pdf>
2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2020 [citado 27 sep 2020]. Disponible en: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf
3. Fernández Pérez MD, Regueira Betancourt SM, Torres Fernández M. Factores de riesgo modificables en algunos tipos de cáncer. Rev Elec Dr Zoilo E. Marinello Vidaurreta [Internet]. 2016 [citado 21 oct 2019]; 41(11): 1-10. Disponible en: <https://www.revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmd/article/view/940>
4. Catálogo de medicamentos 2020. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2020.
5. Puente J, Velasco G. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla?; 2019 [citado 27 sep 2020]. Disponible en: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>
6. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Cáncer. Punto farmacológico nº 92 [citado 22-10-2019]. Disponible en: <http://www.portalfarma.com/Profesionales/comunicacionesprofesionales/informestecnico-profesionales/Documents/Informe-Cancer-PF92.pdf>
7. Carmona Bayonas A, Jiménez Fonseca P. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Cuidados continuos: cuidados de soporte y paliación; 2019 [citado 27 sep 2020]. Disponible en: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/cuidados-de-soporte>
8. Asociación Española Contra el Cáncer (AECC). Efectos secundarios de la quimioterapia; 2018 [citado 27 sep 2020]. Disponible en: <https://www.aecc.es/todo-sobre-cancer/tratamientos/quimioterapia/efectos-secundarios-quimioterapia>
9. Blasco A, Caballero C. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Toxicidad de los tratamientos oncológicos; 2019 [citado 27 sep 2020]. Disponible en: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/toxicidad-de-los-tratamientos-oncologicos>
10. Foro de Atención Farmacéutica. Documento de Consenso [Internet]. Madrid (España): Foro; 2008 [citado 21 may 2020]. Disponible en: https://www.pharmaceutical-care.org/archivos/804/foro_at_farma.pdf

-
11. Foro de Atención Farmacéutica-Farmacia Comunitaria (Foro AF-FC). Guía práctica para los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales en la Farmacia Comunitaria [Internet]. Madrid (España): Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2019 [citado 21 may 2020]. Disponible en: <https://www.portalfarma.com/inicio/serviciosprofesionales/forofarmaciacomunitaria/Documents/2019-guia-practica-spfa.pdf>
12. Foro de Atención Farmacéutica. Sexto Comunicado Foro AF-FC. Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales [Internet]. Madrid (España): Foro; 2016 [actualizado 3 oct 2016; citado 21 abr 2020]. Disponible en: <https://www.pharmaceutical-care.org/archivos/2833/sextocomunicadoFOROAFFCSPFAyclasificaci3n-v4160628.pdf>
13. Instituto Nacional del Cáncer (NCI). Definición oficial cáncer del Instituto Nacional del Cáncer [citado 20 sep 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/cancer>
14. Zhang PY, Yang YJ, Xue Y, et al. Cancer stem cells: targeting tumors at the source. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015; 19(10): 1821-1828.
- 15- Croce CM. Molecular origins of cancer. Oncogenes and cancer. N Engl J Med. 2008; 358: 502-511.
16. Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO). Estadios del cáncer. Junta editorial cancer.net; 2018 [citado 20 oct 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci3n-del-c3%A1ncer/diagn3stico-de-c3%A1ncer/estadios-del-c3%A1ncer>
17. Brierley JD, Gospodarowicz MK, O' Sullivan B, Wittekind C. Introduction. En Sobin LH, Gospodarowicz, Wittekind C, editores. International Union Against Cancer. TMN Classification of Malignant Tumours. 8ª Ed. UK: John Wiley and Sons, Ltd; 2017. p.1-15.
18. Speidel D. The role of DNA damage responses in p53 biology. Arch Toxicol. 2015; 89(4): 501-517.
19. Tegtmeyer N, Wessler S, Necchi V, et al. Helicobacter pylori Employs a Unique Basolateral Type IV Secretion Mechanism for CagA Delivery. Cell Host Microbe. 2017; 22(4): 552-560.
20. Mejía Recalde R, Recalde Maldonado R. Metaplasia gástrica y su relación con la úlcera duodenal. Rev Fac Cien Med [Internet]. 2017 [citado 22 nov 2018]; 26(1): 27-9. Disponible en: https://revistadigital.uce.edu.ec/index.php/CIENCIAS_MEDICAS/article/view/905

-
21. Ruíz J, Burgos R, Almeida F, Quezada B. El Virus del papiloma humano y el cáncer de cuello uterino. *Oncología* 2010; 20(3-4): 147-152.
22. Herrera G, Camargo E, Chávez G. Lesiones preneoplásicas de cuello uterino en mujeres menores de 30 años. *Ginecol Obstet.* 1999; 45 (1): 33-37.
23. Baumforth KR, Young LS, Flavell KJ, et al. The Epstein-Barr virus and its association with human cancers. *Mol Pathol.* 1999; 52(6): 307-322.
- 24- Betancourt Gambino J. Cáncer en pacientes viviendo con VIH/sida. *Rev cubana Med Gen Integr [Internet]*. 2018 [citado 12 nov 2020]; 34(2): 1-9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252018000200012&lng=es
25. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer [citado 25 sep 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/tomorrow>
26. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Estimaciones de la incidencia del cáncer en España 2020 [citado 27 oct 2020]. Disponible en: https://redecn.org/redecn.org/es/Informe_incidencia_REDECAN_2020.pdf
27. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer [citado 25 sep 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>
28. Ciclofosfamida, estructura química [citado 20 oct 2019]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2907>
29. Melfalan, estructura química [citado 20 oct 2019]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/460612>
30. Busulfan, estructura química [citado 20 oct 2019]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2478>
31. Estramustina, estructura química [citado 20 oct 2019]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/259331>
32. Temozolomida, estructura química [citado 20 oct 2019]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5394>
33. Procarbazona, estructura química [citado 20 oct 2019]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4915>
34. 6-mercaptipurina, estructura química [citado 20 oct 2019]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/667490>
35. Tegafur, estructura química [citado 20 oct 2019]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5386>

-
36. Capecitabina, estructura química [citado 20 oct 2019]. Disponible en:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/60953>
37. Etopósido, estructura química [citado 20 oct 2019]. Disponible en:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/36462>
38. Imatinib, estructura química [citado 20 oct 2019]. Disponible en:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5291>
39. Gefitinib, estructura química [citado 20 oct 2019]. Disponible en:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/123631>
40. Hidroxiurea, estructura química [citado 20 oct 2019]. Disponible en:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3657>
41. Flórez J, JM López Vega. Quimioterapia antineoplásica. En Flórez J, director. Farmacología Humana. 6ª Ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2014. p. 907-941.
42. Genoxal®, ficha técnica [citado 21 feb 2019]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/33214/FichaTecnica_33214.html.pdf
43. Melfalan Aspen®, ficha técnica [citado 20 oct 2019]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/61063/FT_61063.pdf
44. Bayraktar UD, Bashir Q, Qazilbash M, et al. Fifty years of melphalan use in hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2013; 19(3): 244-256.
45. Melfalan Varifarma®, prospecto [citado 20 oct 2019]. Disponible en:
<http://www.varifarma.com.ar/uploads/PROSPECTOS/Prospecto-Melfalan-Varifarma.pdf>
46. Busulfano Aspen®, ficha técnica [citado 10 nov 2019]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/33323/33323_ft.pdf
47. Estracyt®, ficha técnica [citado 10 nov 2019]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/54190/54190_ft.pdf
48. Temozolamida Teva®, ficha técnica [citado 10 nov 2019]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09606003/FT_09606003.html
49. Natulan®, ficha técnica [citado 10 nov 2019]. Disponible en:
<https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/FICHAS%20TECNICAS%20POR%20LABORATORIOS%20PDF/Sigma%20tau/f42248%20Natulan.PDF>
50. 6-Mercaptopurina Silver®, ficha técnica [citado 10 nov 2019]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/80570/FT_80570.pdf
51. Utefos®, ficha técnica [citado 10 nov 2019]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/54192/FichaTecnica_54192.html.pdf
52. Capecitabina Kern®, ficha técnica [citado 10 nov 2019]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/76109/FichaTecnica_76109.html

-
53. Cuellar Rodríguez S. Antineoplásicos. Aspectos generales. Antineoplásicos activos sobre ADN. En trastornos oncológicos. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2017. p. 29-59.
54. Vepesid®, ficha técnica [citado 10 nov 2019]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/56108/56108_ft.pdf
55. Imatinib Ferrer Farma®, ficha técnica [citado 10 nov 2019]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/79639/79639_ft.pdf
56. Gefitinib Qilu®, ficha técnica [citado 10 nov 2019]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/84021/FT_84021.html
57. Hydrea®, ficha técnica [citado 10 nov 2019]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/61633/FichaTecnica_61633.html.pdf
58. Tamoxifeno, estructura química [citado 10 nov 2019]. Disponible en:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2733526>
59. Fulvestrant, estructura química [citado 10 nov 2019]. Disponible en:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/104741>
60. Exemestano, estructura química [citado 10 nov 2019]. Disponible en:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/60198>
61. Anastrozol, estructura química [citado 10 nov 2019]. Disponible en:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2187>
62. Letrozol, estructura química [citado 10 nov 2019]. Disponible en:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3902>
63. Megestrol, estructura química [citado 10 nov 2019]. Disponible en:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/19090>
64. Goserelina, estructura química [citado 10 nov 2019]. Disponible en:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5311128>
65. Leuprorelina, estructura química [citado 10 nov 2019]. Disponible en:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/657181>
66. Triptorelina, estructura química [citado 10 nov 2019]. Disponible en:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/25074470>
67. Buserelina, estructura química [citado 22 nov 2019]. Disponible en:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/50225>
68. Degarelix, estructura química [citado 22 nov 2019]. Disponible en:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16136245>
69. Flutamida, estructura química [citado 22 nov 2019]. Disponible en:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3397>
70. Bicalutamida, estructura química [citado 22 nov 2019]. Disponible en:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2375>

-
71. Ciproterona, estructura química [citado 22 nov 2019]. Disponible:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284537>
72. Acetato de abiraterona, estructura química [citado 22 nov 2019]. Disponible en:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9821849>
73. Nelson HD, Smith ME, Griffin JC, Fu R. Use of medications to reduce risk for primary breast cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2013; 158(8): 604-614.
74. Tamoxifeno Funk®, ficha técnica [citado 22 nov 2019]. Disponible en:
http://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/58110/58110_ft.pdf
75. Fulvestrant Teva®, ficha técnica [citado 22 nov 2019]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/80910/80910_ft.pdf
76. Exemestano Kern®, ficha técnica [citado 22 nov 2019]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/73273/73273_ft.pdf
77. Arimidex®, ficha técnica [citado 22 nov 2019]. Disponible en:
http://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/61286/61286_ft.pdf
78. Femara®, ficha técnica [citado 22 nov 2019]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/61628/FT_61628.pdf
79. Borea®, ficha técnica [citado 22 nov 2019]. Disponible en:
http://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/58775/58775_ft.pdf
80. Zoladex®, ficha técnica [citado 22 nov 2019]. Disponible en:
http://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/58603/58603_ft.pdf
81. Leuprorelina GP-Pharm®, ficha técnica [citado 22 nov 2019]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83376/FT_83376.html
82. Decapeptyl trimestral ®, ficha técnica [citado 22 nov 2019]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/61665/61665_ft.pdf
83. Decapeptyl mensual ®, ficha técnica [citado 22 nov 2019]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58404/FT_58404.html
84. Suprefact ®, ficha técnica [citado 22 nov 2019]. Disponible en:
http://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/57011/57011_ft.pdf
85. Firmagon ®, ficha técnica [citado 22 nov 2019]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08504002/FT_08504002.html
86. Amado JA, Flórez J. Hormonas sexuales: estrógenos, gestágenos, andrógenos y anticonceptivos hormonales. En Flórez J, director. *Farmacología Humana*. 6ª Ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2014. p. 803-823.
87. Flutamida Cinfa®, ficha técnica [citado 22 nov 2019]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62912/FT_62912.html

-
88. Bicalutamida Cinfa®, ficha técnica [citado 12 dic 2019]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68818/FT_68818.html
89. Xtandi®, ficha técnica [citado 12 dic 2019]. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_es.pdf
90. Androcur®, ficha técnica [citado 12 dic 2019]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/52691/FT_52691.pdf
91. Zytiga®, ficha técnica [citado 12 dic 2019]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/111714003/FT_111714003.pdf
92. Araujo AM, Gómez M, Pascual J, et al. Tratamiento del dolor en el paciente oncológico. Anales Sis San Navarra [Internet]. 2004 [citado 12 dic 2019]; 27(3): 63-75. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272004000600007&lng=es
93. Escalera analgésica de la OMS [citado 20 sep 2019]. Disponible en:
<https://www.aulaenfermeria.org/articulo/escalera-analgesica.html>
94. Paracetamol Mabo®, ficha técnica [citado 12 dic 2019]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/57652/P_57652.pdf
95. Paracetamol Accord®, ficha técnica [citado 12 dic 2019]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/72112/FT_72112.html
96. Paracetamol, estructura química [citado 12 dic 2019]. Disponible en:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1983>
97. Garrote A, Bonet R. El papel de los AINE en el tratamiento analgésico. Offarm 2003; 22(1): 56-62.
98. Morfina Braun®, ficha técnica [citado 1 feb 2020]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/42592/42592_ft.pdf
99. Oramorph®, ficha técnica [citado 16 feb 2020]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62040/FT_62040.pdf
100. Morfina, estructura química [citado 16 feb 2020]. Disponible en :
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5288826>
101. Hanks GW, Conno F, Cherny N, et al. Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. Morphine and alternative opioids in cancer pain : the EAPC recommendations. Br J Cancer. 2001; 84(5): 587-593.
102. Hulé MA, Flórez J. Fármacos analgésicos opioides. En Flórez J, director. Farmacología Humana. 6ª Ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2014. p. 429-446.
103. Fentanilo Normon®, ficha técnica [citado 16 feb 2020]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/72740/FT_72740.html

-
104. Pecfent ®, ficha técnica [citado 16 feb 2020]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/10644001/FT_10644001.html
105. Abstral ®, ficha técnica [citado 16 feb 2020]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/70501/FT_70501.html
106. Fentanilo, estructura química [citado 16 feb 2020]. Disponible en:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3345>
107. Oxycodona Kern ®, ficha técnica [citado 16 feb 2020]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/74695/74695_ft.pdf
108. Oxycodona, estructura química [citado 16 feb 2020]. Disponible en:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284603>
109. Codeisan ®, ficha técnica [citado 16 feb 2020]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1778/FT_1778.pdf
110. Codeína, estructura química [citado 16 feb 2020]. Disponible en:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284371>
111. Tramadol Apotex ®, ficha técnica [citado 16 feb 2020]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65724/65724_ft.pdf
112. Tramadol, estructura química [citado 16 feb 2020]. Disponible en:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/33741>
113. Buprenorfina Sandoz ®, ficha técnica [citado 16 feb 2020]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80596/FT_80596.html
114. Buprenorfina, estructura química [citado 16 feb 2020]. Disponible en:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/644073>
115. Naloxona Kern®, ficha técnica [citado 16 feb 2020]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/54276/FT_54276.pdf
116. Naloxona, estructura química [citado 16 feb 2020]. Disponible en:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284596>
117. Primperan®, ficha técnica [citado 16 feb 2020]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/40257/FichaTecnica_40257.html.pdf
118. Metoclopramida, estructura química [citado 16 feb 2020]. Disponible en:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4168>
119. Ondansetrón Mylan ®, ficha técnica [citado 16 feb 2020]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/68215/68215_ft.pdf
120. Ondansetrón, estructura química [citado 16 feb 2020]. Disponible en:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4595>
121. Fortecortin ®, ficha técnica [citado 16 feb 2020]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/32224/FichaTecnica_32224.html.pdf

-
122. Dexametasona, estructura química [citado 16 feb 2020]. Disponible en:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5743>
123. Urbason®, ficha técnica [citado 16 feb 2020]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/59124/FichaTecnica_59124.html
124. Metilprednisolona, estructura química [citado 16 feb 2020]. Disponible en:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6741>
125. Haloperidol Prodes®, ficha técnica [citado 16 feb 2020]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/33488/33488_ft.pdf
126. Haloperidol, estructura química [citado 16 feb 2020]. Disponible en :
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3559>
127. Cesarman-Maus G, Meillón L, Volkow P, et al. Tratamiento de cáncer y trombosis: enfoque práctico. Rev Invest Clin. 2013; 65(2): 174-182.
128. Clexane®, ficha técnica [citado 16 feb 2020]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63000/63000_ft.pdf
129. Hibor®, ficha técnica [citado 16 feb 2020]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/64166/64166_ft.pdf
130. Fraxiparina®, ficha técnica [citado 16 feb 2020]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/58983/58983_ft.pdf
131. Heparina, estructura química [citado 16 feb 2020]. Disponible en:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/772>
132. Ácido acetilsalicílico, ficha técnica [citado 16 feb 2020]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62826/62826_ft.pdf
133. Ácido acetilsalicílico, estructura química [citado 16 feb 2020]. Disponible en:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2244>
134. Fortasec®, ficha técnica [citado 16 feb 2020]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/56523/56523_ft.pdf
135. Loperamida, estructura química [citado 16 feb 2020]. Disponible en :
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3955>
136. Schaefer DC, Cheskin LJ. Constipation in the elderly. Am Fam Physician. 1998; 58(4) : 907-914.
137. Martín Martín M, López M, Cerezo L. Xerostomía postradioterapia: eficacia de tratamientos tópicos basados en aceite de oliva, betaína y xilitol. Av Odontoestomatol [Internet]. 2014 [citado 15 ene 2020]; 30(3) : 161-170. Disponible en:
[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852014000300010&lng=es.](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852014000300010&lng=es)

-
138. Simcock R, Fallowfield L, Monson K, et al. ARIX : a randomised trial of acupuncture v oral care sessions in patients with chronic xerostomia following treatment of head and neck cancer. *Ann Oncol*. 2013; 24(3): 776-783.
139. Meng Z, Kay Garcia M, Hu C, et al. Sham-controlled, randomised, feasibility trial of acupuncture for prevention of radiation-induced xerostomia among patients with nasopharyngeal carcinoma. *Eur J Cancer*. 2012; 48(11): 1692-1699.
140. Molina Giraldo SM, Estupiñán Guzmán JR. Mucositis oral en el paciente con terapia antineoplásica. *Med. U. P. B.* 2010; 29(2): 135-143.
141. Mesquita Araújo SN, Barros MH, Luz A, et al. El paciente oncológico con mucositis oral: desafíos para el cuidado de enfermería. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* [Internet]. 2015 [citado 22 mar 2019]; 23 (2): 267-274.
Disponibile en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692015000200012&lng=en
142. Cuevas-González MV, Echevarría-y-Pérez E, Díaz-Aguirre CM, Cuevas-González JC. Tratamiento de la Mucositis Oral en Pacientes Oncológicos: Revisión de la Literatura y Experiencia en el Hospital General de México. *Int. J. Odontostomat* [Internet]. 2015 [citado 22 mar 2019]; 9(2): 289-294.
Disponibile en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2015000200016&lng=es
143. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, et al. Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*. 2007; 109(5): 820-831.
144. Peña Molinero C, Manso Melgosa AB, González Casado R, et al. Cuidados de enfermería en la mucositis del paciente oncológico: revisión de evidencias. *Ene* [Internet]. 2017 [citado 22 mar 2019]; 11(2). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1988-348X2017000200007&lng=es
145. Erden Y, Ipekcbán G. Comparison of efficacy of cryotherapy and chlorhexidine to oral nutrition transition time in chemotherapy-induced oral mucositis. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017; 26(5).
146. Dodd MJ, Larson PJ, Dibble SL, et al. Randomized clinical trial of chlorhexidine versus placebo for prevention of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *Oncology Nursing Forum*. 1996; 23(6): 921-927.
147. Riley P, Glenny AM, Worthington HV, et al. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: oral cryotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2015 [citado 20 nov 2019]; (12) :

CD011552. Disponible en :

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011552.pub2/epdf/full>

148. Lalla RV, Latortue MC, Hong CH, et al. Fungal Infections Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. *Support Care Cancer*. 2010; 18(8): 985-992.
149. Nicolatou-Galitis O, Athanassiadou P, Kouloulis V, et al. Herpes simplex virus-1 (HSV-1) infection in radiation-induced oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2006; 14(7): 753-62.
150. Fuente González MJ, Leal Canosa L, Ribera Pibernat M. Efectos secundarios cutáneos de los tratamientos sistémicos del cáncer: quimioterapia y hormonoterapia. *Piel*. 2009; 24(7): 368-379.
151. Omoti Afekhide E, Omoti Caroline E. Toxicidad ocular de la quimioterapia sistémica anticancerosa. *Pharmacy Pract [Internet]*. 2006 [citado 08 oct 2020]; 4(2): 55-59. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1885-642X2006000200001&lng=es
152. Khosravi Shahi P, Castillo Rueda A, Pérez Manga G. Manejo del dolor oncológico. *An. Med. Interna [Internet]*. 2007 [citado 27 sep 2019]; 24(11): 554-557. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992007001100010&lng=es
153. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, et al. Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: a longitudinal investigation. *Cancer*. 2006; 106(4): 751-758.
154. Jean-Pierre P, Morrow GR, Roscoe JA, et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, clinical trial of the effect of modafinil on cancer-related fatigue among 631 patients receiving chemotherapy: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program Research base study. *Cancer*. 2010; 116(14): 3513-3520.
155. Yennurajalingam S, Frisbee-Hume S, Palmer JL, et al. Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2013; 31(25): 3076-3082.
156. Bower JE, Bak K, Berger A, et al. American Society of Clinical Oncology. Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer : an American Society of Clinical oncology clinical practice guideline adaptation. *J Clin Oncol*. 2014; 32(17): 1840-1850.
157. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47 (3): 533-543.

-
158. Organización Panamericana de la salud, Oficina Regional de la OMS. El papel del farmacéutico en el sistema de atención de salud. Informe de la reunión de la OMS.Tokio (Japón); 1993 [citado 13 dic 2019]. Disponible en : <http://ops.org.bo/files/textocompleto/ime9848.pdf>
159. Tomechko MA, Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ. Q and A from the Pharmaceutical Care Project in Minnesota. *Am Pharm*. 1995; NS35(4): 30-39.
160. Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, et al. Drug-related problems : their structure and function. 1990; 24(11): 1093-1097.
161. American Society of Hospital Pharmacist. ASHP statement on pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1993; 50: 1720-1723.
162. Panel 1 de Consenso ad hoc. Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con los Medicamentos. *Pharm Care Esp* 1999; 1: 107-112.
163. ASHP guidelines on outsourcing pharmaceutical services. American Society of Health-System Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 1998; 55(15): 1611-1617.
164. Schaefer M. Discussing Basic Principles for a coding system of drug-related problems: the case of PI-Doc. *Pharm World sci*. 2002; 24(4): 120-127.
165. Grupo de Investigación de Atención Farmacéutica (Universidad de Granada), Grupo de investigación en Farmacología Aplicada y Farmacoterapéutica (Universidad de Sevilla), Grupo de Investigación en Farmacología (Universidad de Granada). Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos. *Ars Pharm* 2002; 43(3-4): 179-187.
166. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (Universidad de Granada), Grupo de Investigación en Farmacología (Universidad de Granada). Tercer Consenso de Granada sobre Problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RMN). *Ars Pharm* 2007; 48(1): 5-17.
167. Romero-Ventosa EY, Samartín-Ucha M, Martín-Vila A, et al. Equipos multidisciplinares comprometidos: detección de problemas relacionados con los medicamentos a través de la continuidad asistencial. *Farm Hosp*. 2016; 40(6): 529-543.
168. Luque del Moral R. Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (SEFAC). Paciente oncológico en farmacia comunitaria. Intervención del farmacéutico en pacientes con cáncer que acuden a la farmacia comunitaria. *Farmacéuticos comunitarios*; 4 (Suplemento 1).
169. Perales Pascual J, Labat Casanova P. Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (SEFAC). Servicio de seguimiento farmacoterapéutico a una paciente tras el cáncer de mama. *Farmacéuticos comunitarios*. 2016; 8 (Suplemento 1).

-
170. López Castellano A, Chouhayd L, Castillo García E, et al. Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (SEFAC). La atención farmacéutica en la lucha contra el cáncer de mama. Farmacéuticos comunitarios. 2 (Suplemento 1).
171. Ley 12/2001, de 21 de diciembre, de Ordenación Sanitaria de la Comunidad de Madrid. Publicado en BOE núm.55 de 5 de marzo de 2002: 8846-8881. BOE-A-2002-4375.
172. Webs temáticas de Madrid [citado 22 oct 2019]. Consultado en: <http://www.distritosdemadrid.com/>
173. Comunidad de Madrid. Instituto de Estadística [citado 20-10-2019]. Disponible en: <https://www.madrid.es/portales/munimadrid/es/Inicio/El-Ayuntamiento/Estadistica/Distritos-en-cifras/Distritos-en-cifras-Informacion-de-Barrios-/?vgnextfmt=default&vgnextoid=0e9bcc2419cdd410VgnVCM2000000c205a0aRCRD&vgnnextchannel=27002d05cb71b310VgnVCM1000000b205a0aRCRD>
174. Ley19/1998, de 25 de noviembre, de Ordenación y Atención Farmacéutica de la Comunidad de Madrid. Publicado en BOE núm. 124 de 25 de mayo de 1999: 19673-19692. BOE-A-1999-11710.
175. III. Otras disposiciones. BOE núm.112 de 8 de mayo 2014. III. BOE-A-2014-4846.
176. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Información sobre tipos de cáncer; 2019. Disponible en: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer>
177. Sabater D, Silva MM, Faus MJ. Método Dáder. Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico. 3ªed. Granada. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica: Universidad de Granada; 2007.
178. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care. 1986; 24: 67-74.
179. Gastelurrutia MA, Faus MJ, Martínez F. Resultados negativos asociados a la medicación. Ars Pharm. 2016; 57(2): 89-92.
180. Pértiga S, Pita S. Asociación de variables cualitativas: el test exacto de Fisher y el test de Mcnemar. Metodología de la Investigación [Internet]. A Coruña (España): Atención Primaria en la Red; 2004 [actualizado 1 nov 2004; citado 26 febrero 2020]. Disponible en: <https://www.fisterra.com/mbe/investiga/fisher/fisher.pdf>
181. López Álvarez R, Silva Castro MM. El rol del profesional farmacéutico en la oncología y la prevención del cáncer de ovario. Revisión sistemática de la literatura científica. Rev OFIL .2012; 22(2): 85-102.
182. Martinez-Uceda J, Llovet Romero LE, Ariza Riera T. Enfermería y educación. Adherencia al tratamiento en la hipertensión arterial. European Journal of Health

Research [Internet]. 2018 [citado 20 mayo 2019]; 4(1): 31-42. Disponible en: <https://formacionsunivep.com/ejhr/index.php/journal/article/view/88>

183. Maidana G, Lugo G, Vera Z, et al. Factores que determinan la falta de adherencia de pacientes diabéticos a la terapia medicamentosa. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud. 2016; 14(1): 70-77.

184. Leites-Docío A, García-Rodríguez P, Fernández-Cordeiro M, et al. Evaluación de la no adherencia al tratamiento hipoglucemiante en la farmacia comunitaria. Farmacéuticos Comunitarios. 2019; 11(1): 5-13.

185. Gonzalez Robayna M, Montejo Rubio C, Gil Ortega M. Evaluación de la técnica inhalatoria y la adherencia al tratamiento con inhaladores en farmacia comunitaria. Pharm Care Esp. 2019; 21(1): 41-64.

186. Gragera MG, Carretero Accame ME, Gómez-Serranillos Cuadrado MP. Estudio del cumplimiento terapéutico del tratamiento oncológico dispensado en oficina de farmacia en pacientes con cáncer de mama y cáncer de próstata [tesis doctoral en Internet]. Universidad Complutense de Madrid; 2017 [citado 22 de noviembre 2019]. Disponible en: <http://eprints.ucm.es/46566/1/T%2039622>

187. Ribed Sánchez A, Romero Jiménez RM, Escudero Vilaplana V, Iglesias Peinado I. Programa de seguimiento farmacoterapéutico en pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales [tesis doctoral en Internet]. Universidad Complutense de Madrid; 2015 [citado 2 de febrero 2020]. Disponible en: <http://eprints.ucm.es/33042/1/T36335>

188. Abad MGC, Romero Garrido JA, Benedí González J, Zamora Auñón P. Evaluación de la implantación de un sistema de trazabilidad mediante lectura de código de barras en el proceso farmacoterapéutico del paciente oncológico [tesis doctoral en internet]. Universidad Complutense de Madrid; 2018 [citado 23 de febrero 2020]. Disponible en: <http://eprints.ucm.es/46661/1/T39635>

189. Rubiano J, Climente Martí M, Almenar Cubells D, Jiménez Torres NV. Desarrollo y Evaluación de un sistema electrónico de Alertas Clínicas en el paciente Oncológico [tesis doctoral en internet]. Universidad de Valencia; 2017 [citado 22 de noviembre 2018]. Disponible en: <http://roderic.uv.es/10550/59293>

190. Rius Alarcó F. Atención Farmacéutica Extrahospitalaria al Paciente Oncológico Crónico. Ponencia Día Mundial del Cáncer. Real Academia de Medicina de la Comunitat Valenciana. Instituto Valenciano de Oncología. 2014 [citado 20 oct 2019]. Disponible en: http://www.uv.es/ramcv/2014/080_VIII.III_Dr_Rius.pdf

191. Instituto Nacional del Cáncer (NCI). BRCA Mutations: Cancer Risk and Genetic Testing; 2020 [citado 22 nov 2020]. Disponible en : <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet>

-
192. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol*. 2005; 23(2): 276-292.
193. Ferrer Márquez M, Reina Duarte A, Maturana Ibáñez V, et al. Síndrome de Lynch: genética y cirugía. *Cir esp [Internet]*. 2011 [citado 20 sep 2020]. 89 (1): 3-9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-cirugia-espanola-english-edition--436-pdf-S2173507711700023>
194. Hendriks YM, de Jong AE, Morreau H, et al. Diagnostic approach and management of Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma): a guide for clinicians. *CA Cancer J Clin*. 2006; 56(4): 213-225.
195. Catálogo de medicamentos 2017. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2017.
196. Mayne ST, Playdon MC, Rock CL. Diet, nutrition, and cancer : past, present and future. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016; 13(8): 504-515.
197. Instituto Nacional del Cáncer (INC). Cáncer metastásico; 2016 [citado 5 oct 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cancer-metastatico>
198. Carmona Bayonas A, Jiménez Fonseca P. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Cuidados continuos de soporte y paliación; 2019 [citado 10 oct 2020]. Disponible en: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/cuidados-de-soporte?showall=1>
199. Sociedad Americana del Cáncer (ACS). Control de Efectos secundarios relacionados con el cáncer; 2020 [citado 20 nov 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/efectos-secundarios-fisicos.html>
200. Sánchez-Lara K, Rodríguez-Ríos L, Sosa-Sánchez R, G reen-Renner D. Trastornos del gusto en pacientes oncológicos. *GAMO*. 2009; 8 (5): 211-215.
201. Sánchez Hernández L, Rihuete Galve MI. Influencia de las distorsiones sensoriales sobre el estado nutricional del paciente oncológico. *Index Enferm [Internet]*. 2016 [citado 4 dic 2020]; 25(4): 233-237. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1132-12962016000300003&lng=es
202. Arroyo Bazán CC. Frecuencia de la mucositis oral y factores asociados en pacientes adultos con tratamiento oncológico ambulatorio atendidos en el instituto nacional de enfermedades neoplásicas [tesis doctoral en Internet]. Universidad Cayetano Heredia de Perú; 2017 [citado 20 sep 2020]. Disponible en: http://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/upch/3701/Frecuencia_ArroyoBazan_C_eleste.pdf?sequence=3&isAllowed=y

-
203. Dreno B, Bensadoun RJ, Humbert P, et al. Algorithm for dermocosmetic use in the management of cutaneous side-effects associated with targeted therapy in oncology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27(9): 1071- 1080.
204. Hernández Guio A, Zarzuelo Castañeda A, Sánchez Martín A. Cuidados de la piel tras el tratamiento oncológico. *FarmaJournal* [Internet]. 2017 [citado 13 dic 2019]; 2 (2) :127-137. Disponible en: [https://gredos.usal.es/bitstream/handle/10366/136091/Cuidados de la piel tras el tratamiento .pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://gredos.usal.es/bitstream/handle/10366/136091/Cuidados_de_la_piel_tras_el_tratamiento_.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
205. Organización Mundial de la Salud (OMS). Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción; 2004 [citado 14 dic 2019]. Disponible en: <https://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/NC/adherencia-largo-plazo.pdf>
206. Fort E, Padullés A, Boqué C, et al. Estudio de adherencia al tratamiento en paciente ambulatorio tratado con Imatinib. Servicio de Farmacia, ICODIR. Servicio de Hematología Clínica, ICO-DIR [citado 15 dic 2019]. Disponible en: <https://www.sefh.es/54congresoInfo/documentos/posters/546.pdf>
207. Pagés-Puigdemont N, Valverde-Merino MI. Métodos para medir la adherencia terapéutica. *Ars Pharmaceutica* [Internet]. 2018 [citado 22 oct 2020]; 59(3): 163-172. Disponible en: <https://revistaseug.ugr.es/index.php/ars/article/view/7387>
208. Gramage Caro T, Bermejo Vicedo T, Delgado Silveira B, Benedí González J. Adherencia al tratamiento con Antineoplásicos Orales [tesis doctoral en Internet]. Universidad Complutense de Madrid; 2015 [citado 20 oct 2020]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/38712/1/T37560.pdf>
209. Orueta R. Evidencias disponibles para mejorar y favorecer la adherencia terapéutica. *Revista clínica de medicina de familia* [Internet]. 2006 [citado 21 sep 2020]; 1(4): 185-192. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1696/169616096007.pdf>
210. Yambay P, Paulina M. Diseño de un programa de atención farmacéutica en pacientes con cáncer de mama atendidas en la unidad oncológica [tesis doctoral Internet]. Universidad Regional Autónoma de los Andes; 2018 [citado 27 sep 2020]. Disponible en: <http://dspace.uniandes.edu.ec/bitstream/123456789/7981/1/PIUAMFCH004-2018.pdf>
211. Sabater D, Fernández-Llimós F, Parras M, Faus MJ. Tipos de intervenciones farmacéuticas en seguimiento Farmacoterapéutico. *Seguimiento farmacoterapéutico*. 2005; 3(2): 90-99.
212. Almenar DE, Bernárdez B, Carrasco JJ, et al. Continuidad Asistencial del Paciente con Antineoplásicos Orales. Valencia: N. Victor Jiménez Torres, editor; 2015.

Disponible en:

http://bibliotecavirtual.ranf.com/es/catalogo_imagenes/grupo.cmd?path=6025046

213. Luque R, Andres J. Caso clínico de seguimiento farmacoterapéutico comunitario en dolor oncológico. Pharm Care Esp [Internet]. 2014 [citado 13 dic 2020]; 16(6): 223-

224. Disponible en: <https://>

www.pharmcareesp.com/index.php/PharmaCARE/article/view/199/180